



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Fenotypisk karakterisering av dvärgväxt hos Ragdoll

Phenotypic characteristics of dwarfism in Ragdoll

Julia Jensen

*Uppsala
2019*

Fenotypisk karakterisering av dvärgväxt hos Ragdoll

Phenotypic characteristics of dwarfism in Ragdoll

Julia Jensen

Handledare: Jeanette Hanson, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Helene Hamlin, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Tillväxtstörning, Dvärgväxt, Ragdoll, Förstoppning, efterblivenhet.

Key words: Growth disorder, Dwarfism, Ragdoll, Constipation, Mental retardation.

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Under år 2016 uppmärksammades inom ragdollrasen att ett ökat antal kattungar utvecklade dvärgväxt, förstoppning och mental påverkan. De flesta kattungar avled vid 3-4 månaders ålder på grund av megakolon. Scandinavian Ragdoll Club har gått igenom stamtavlor och en gemensam "stammoder" upptäcktes, denna katt har varit mycket populär inom avel och har ett stort antal avkommor i Sverige. Utav de kullar som registrerades i SVERAK år 2016 fanns katten dubblad i nästan hälften av kullarna. Problemet verkar vara ärftligt och nedärvningen misstänks vara autosomalt recessiv. Kattungarna har testats för några kända utvecklingsrubbingar utan att man hittat orsaken.

Syftet med detta arbete vara att göra en litteraturstudie över tillväxtrubbningar och att göra en fenotypisk beskrivning av de dvärgväxta ragdollkattungarna. Det finns många tillstånd som kan leda till försämrade tillväxt. I detta arbete ligger fokus på tillväxtrubbningar som har förstoppning med i den kliniska bilden. I litteraturstudien utreds sjukdomar med likartade sjukdomsyttningar hos människa; Hirschsprungs sjukdom, Downs syndrom, Smith-Lemli-Opitz syndrom och hypotyreos. Av dessa sjukdomar finner författaren till detta arbete att en kombination av Hirschsprungs sjukdom och Downs syndrom verkar stämma in bäst på kattungarna. Detta är en sjukdomskombination som förekommer på människa. Avvikelser i sköldkörtelfunktionen är även de intressanta vid tillväxtrubbningar och kan behöva utredas ytterligare.

I arbetet sammanställs fynd från bildiagnostik och obduktion av dvärgväxta ragdollkattungar. Inga påtagliga skeletala avvikelser kunde påvisas i bilddiagnostiska undersökningar i form av röntgen- och datortomografiundersökning. För att ge mer detaljerad beskrivning av katternas storlek och proportioner gjordes ingående mätningar av skelettdelar med hjälp av datortomografiupptagningar av tre 14 veckor gamla kattungar från samma kull, som avlivats på grund av dvärgväxt. Vid obduktion av dessa kattungar kunde inga andra makroskopiska förändringar än förstoppning ses. Vid histologisk undersökning av endokrina organ kunde inga avvikelser påvisas. Den fenotypiska beskrivningen av dvärgväxta ragdollkattungar bidrar med viktig information i fortsatta arbetet att påvisa underliggande orsak till dvärgväxt hos ragdollkattungar.

SUMMARY

In 2016, an increased number of Ragdoll kittens who developed dwarfism, constipation and mental affection were observed. Most kittens died at 3-4 months of age due to megacolon. The Scandinavian Ragdoll Club performed an investigation of the genealogy and found a common ancestress. This cat has been very popular when it comes to breeding and has several offspring in Sweden, almost half of the Ragdoll litters registered in SVERAK year 2016 had this cat doubled in the litters. The problem seems to be inherited with an autosomal recessive trait. The kittens has tested negative for several known inherited conditions.

The aim of the present study was to perform a literature study on conditions resulting in growth retardation, and to make a phenotypical description of the dwarf kittens. There is a plethora of different conditions that can lead to failure to grow. The focus of this thesis is on conditions where constipation is part of the clinical picture. Manifestations in humans with similar clinical picture is reviewed; Hirschsprung disease, Down syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, GM1 -gangliosidosis and hypothyroidism. Out of those conditions, the author of this paper believes a combination of Hirschsprung disease and Down syndrome is the most likely source to the kittens' condition. However, hypothyroidism remains an interesting disease for further investigations.

In the present study, findings from diagnostic imaging and post mortem examinations of affected kittens are summarized. No obvious abnormalities were detected on radiological examination of the skeleton. To get a more detailed description of the size and proportions of the kittens, detailed measurements of different part of the skeleton were performed on computed tomography data from three 14-week-old kittens euthanized due to dwarfism. No abnormal findings, except constipation, was found on post mortem examination of the kittens. Histological examination of the endocrine organs was normal. The phenotypical description of the Ragdoll dwarf kittens provides valuable contribution to the ongoing research on growth retardation in Ragdoll cats.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	2
Tillväxtrubbningar hos människa.....	2
Kongenital hypotyreos	2
Hirschsprungs sjukdom	3
Anatomi	3
Klinisk bild	3
Diagnos.....	4
Behandling	4
Komplikationer av sjukdomen	4
Genetik	4
Följdproblem	5
Mortalitet.....	5
Djurmodell	5
Hirschsprungs sjukdom + Downs syndrom.....	6
Downs syndrom.....	6
Hjärtmissbildningar	6
Missbildningar i magtarmkanalen	7
Övriga missbildningar	7
Mortalitet	7
Djurmodell	7
Pro-onkogenen och transkriptionsfaktorn Ets2	8
Smith-Lemli-Opitz syndrom	9
Klinisk bild	9
Behandling och prognos	10
Patofysiologi.....	10
Steroider	10
Genetik	11
Diagnos.....	11
Tillväxtrubbningar hos katt och hund	11
GM1-gangliosidos	12
Bakgrund	12
Klinisk bild	13
Obduktion.....	13
Biokemi	14
Hypotyreos	14
Fysiologi.....	14
Patogenes.....	15
Klinisk bild	15

Diagnos.....	16
Behandling och prognos.....	16
Varianter.....	16
Förstopning.....	18
Material och metoder.....	19
Nedärvning och sjukdomsyttning	19
Klinisk undersökning samt diagnostiska fynd.....	19
Beskrivning av radiologiska fynd.....	19
Kranium.....	20
Framben.....	20
Bakben.....	20
Ryggrad	20
Beskrivning av obduktionsfynd.....	21
Litteratursökning om liknande tillstånd	21
Datortomografibilder för illustration av hur mätningar utfördes.....	22
Skalle	22
Framben.....	23
Bakben.....	26
Kotor.....	28
Resultat.....	29
Dvärgväxt hos ragdoll – beskrivning från rasklubben	29
Nedärvning	29
Gentester.....	29
Behandling	29
Fallbeskrivningar.....	30
Anamnes.....	30
Kliniska fynd	30
Hormonanalys	30
Röntgen	30
Datortomografi	30
Obduktion.....	31
Prognos.....	31
Insamlad information	31
Journaldata	31
Katt A	31
Katt B, kullbror till katt A	31
Katt C	31
Katt D.....	32
Obduktionsrapporter.....	32
Katt B	32
Katt 1, katt 2 samt katt 3 (kullsyskon).....	33
Bildutlåtande av katt 1-3	33
Huvud och nacke	33
Skelett och strukturer.....	33
Thorax	33

Abdomen	33
Skeletala mätningar	34
Likheter mellan de olika tillstånden	40
Diskussion	41
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	45
Introduktion.....	45
Litteraturoversikt	45
Tillväxtrubbningar hos människa	45
Kongenital hypotyreos	45
Hirschsprungs sjukdom	45
Downs syndrom.....	45
Smith-Lemli-Opitz syndrom	46
Tillväxtrubbningar hos katt och hund	46
G _{M1} -gangliosidos	46
Hypotyreos	46
Material och metod.....	46
Resultat.....	47
Diskussion	47
Referenser.....	48

INLEDNING

Våren 2016 började ett nytt hälsoproblem uppmärksammas inom ragdollrasen. Det föddes en ökad frekvens kattungar som inte växte som sina kullsyskon och som visade tecken på mental påverkan. De flesta kattungar dog inom 3-4 månaders ålder på grund av megakolon (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b), men ett fåtal katter som behandlats med sköldkörtelhormon har levt längre. Efter genomgång av stamtavlor av Scandinavian Ragdoll Club framkom ett autosomalt recessivt nedärvningsmönster med misstanke om en bakomliggande gemensam "stammoder". Den beskrivna tillväxtstörningen passade inte in i tidigare kända sjukdomar hos katt (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a).

Det finns många olika möjliga bakomliggande orsaker till en tillväxtrubbning hos en individ. Det kan exempelvis vara en yttring av nutritionell obalans, kronisk infektionssjukdom, olika former av missbildningar i mag-tarmkanal, hjärta, lever, njurar, sjukdomar i skelettets ben eller leder, upplagringssjukdomar eller hormonella sjukdomar (Côté, 2015; Gough & Murphy, 2015).

Målet med det här examensarbetet är att beskriva tillväxtstörningen hos ragdollkattungarna, i hur den yttrar sig kliniskt med resultat från kliniska undersökningar, laboratorieanalyser, bilddiagnostik och obduktionsfynd, samt att jämföra tillväxtstörningar hos andra raser/djurslag samt hos människa, som liknar den som ses hos ragdollkattungarna.

LITTERATURÖVERSIKT

Tillväxtrubbningar hos människa

På människa finns över 200 typer av kortväxthet, och ca 1 per 20 000 levande födda uppvisar oproportionerlig kortväxthet. Tillståndet finns hos andra djur och även hos växter (Grahn, 2013).

De 4 vanligaste orsakerna till kortväxthet hos barn är akondroplasi, Turners syndrom, hypofysär dvärgväxt och brist på emotionell eller fysisk omvårdnad (Encyclopedia, 2018). Akondroplasi är den vanligaste formen av kortväxthet hos människor (Horton *et al.*, 2007) och ca 80 % av alla kortväxta människor lider av akondroplasi, som ger oproportionerlig kortväxthet (Encyclopedia, 2018). Frekvensen är uppskattad till ca 1 per 10 000 till 30 000 levande födda (Horton *et al.*, 2007). Detta överensstämmer med en studie över prevalensen i USA där författarna angav att det rörde sig om 1 per 16 700 – 27 800 levande födda (Waller *et al.*, 2008).

I en genetisk studie av kortvuxna barn i Kina, kunde en potentiell genetisk orsak hittas hos 36 % av de 114 patienterna. Endast 15,8 % hade isolerad kortväxthet, övriga hade minst ett följdproblem. Det var vanligare att hitta en genetisk avvikelse om patienten uppvisade ansiktsanomalier och skeletala anomalier samtidigt som kortväxthet, än vid endast kortväxthet (Huang *et al.*, 2018).

Då ett gemensamt karaktärsdrag hos de drabbade katterna har varit mental påverkan och förstoppning, har litteraturgenomgången fokuserats på tillväxtrubbningar som ger även dessa förändringar. Här bland finns kongenital hypotyreos, Hirschsprungs sjukdom, Downs syndrom, Smith-Lemli-Opitz sjukdom samt G_{M1}-gangliosidos.

Kongenital hypotyreos

Kongenital hypotyreos är den vanligaste neonatala metaboliska avvikelser hos människa och drabbar 1 på 3000-4000 levande födda i världen. Det kan delas in i former som leder till dysgenes av sköldkörteln eller dyshormonogenes. Om tillståndet inte behandlas under de första levnads månaderna leder det till tillväxthämning och permanent intellektuell nedsättning. Av de 110 patienter med primär kongenital hypotyreos i den kinesiska studien hade 51,8 % bialleliska mutationer på 6 gener som är involverade i tyreoidhormonsyntes (DUOX2, DUOX2A, DUOX2B, TG, TPO och TSHR). Den mest frekvent muterade genen var DUOX2 med mutationer hos 60 % av patienterna. Författarna drog slutsatsen att majoriteten av fallen med kongenital hypotyreos i Kina beror på tyreoid dyshormonogenes (problem att syntetisera tyreoidhormon), inte dysgenes av tyreoida (problem vid organutvecklingen). Resistens mot tyreoidhormon sågs hos en liten andel patienter, och berodde på mutationer i THRA- och THRB- generna, som kodar för tyreoidhormonreceptorer, eller SLC26A2 som kodar för tyreoidhormontransportörer. Det finns ett ökat stöd för att kongenital hypotyreos nedärvs autosomt recessivt. Detta stämmer dock inte överens med studier från västvärlden, och kaukasiska syskon har mycket lägre frekvens för kongenital hypotyreos än 25 % (Sun *et al.*, 2018).

Hirschsprungs sjukdom

Hirschsprungs sjukdom är en födelsedefekt som innebär en total avsaknad av ganglion i en del av tarmkanalen. Tillståndet drabbar ca 1/5000 av levande födda människor (Ikeda & Goto, 1984; Bottani *et al.*, 1991; Kapur, 1999; Amiel & Lyonnet, 2001; Benailly *et al.*, 2003). Patienterna saknar parasympatiska inre ganglionceller i submukosala och myenteriska plexus (Amiel & Lyonnet, 2001).

Hirschsprungs sjukdom är en neurokristopati som beror på en anomali av det enteriska nervsystemet, på grund av prematur arrest i den kraniokaudala migrationen av vagala neural-fåreceller i epigaster under vecka 5-12 av graviditeten, som ska bilda det enteriska nervsystemet (Amiel & Lyonnet, 2001).

Anatomi

Agangliososen är vanligtvis lokaliserad till rektum och kolon, detta kallas för "short segment disease". Dock drabbas ca 20 % av patienterna av "long segment disease", som sträcker sig mer proximalt i kolon och eventuellt till distala tunntarmen (Kapur, 1999; Amiel & Lyonnet, 2001).

Agangliotisk tarm är spastisk och smalare än frisk tarm, tarmen proximalt om detta område är ofta uttänjd vilket ger en trattliknande övergång mellan de två områdena. I den agangliotiska tarmen saknas nervcellskroppar, men nervfibrer finns oftast. Dessa fibrer är projektioner från extramurala ganglier från utanför tarmen. Proximalt kan även descenderande nervfibrer från ganglier ovan det agangliotiska området ses (Kapur, 1999). Ofta är nervfibrerna hypertrofiska, men inte alltid. Dessa är störst och tydligast distalt i området. Man kan även se schwannceller vilket skiljer sig från de normala gliacellerna som finns i frisk tarm (Kapur, 1999). Framförallt i transitionsområdet och i det proximala agangliotiska området kan infiltrat av eosinofila celler ses. Dessutom blir plexa i de agangliotiska områdena mer intensivt färgade vid histokemisk infärgning med acetylkolinesteras- och katekolamin- färgning än frisk tarm (Kapur, 1999). Man har även sett att en agangliotisk tarm har färre interstitiella Cajalceller som behövs för normal peristaltik genom att agera som "tarmens pacemaker". Cajalceller kan identifieras i elektronmikroskop (Kapur, 1999).

Klinisk bild

Hirschsprungs sjukdom yttrar sig kliniskt som förstoppning, problem att passera mekonium, kräkningar, utspänd mage (Swenson *et al.*, 1973; Kapur, 1999; Amiel & Lyonnet, 2001) som hjälps av lavemang, samt neonatal enterokolit (Amiel & Lyonnet, 2001). Cirka 50-90 % av drabbade bebisar kan inte passera mekonium inom 48 timmar efter födseln. Ovanligare fynd inkluderar tarmperforation (Swenson *et al.*, 1973; Kapur, 1999). Majoriteten diagnosticeras under spädbarnstiden, men senare diagnosticering kan ske under barndom eller vuxen ålder, och presenteras då med grav förstoppning, kronisk abdominell utspänning, kräkningar och hämmad tillväxt (Amiel & Lyonnet, 2001).

På röntgen ses utspänd tunntarm och proximala kolon samt en tom rektum. Klassisk bild är dilaterad proximala kolon med en trattlika agangliotiska avsmalningen distalt, med en transitionszon där den smala agangliotiska tarmen möter den dilaterade gangliotiska tarmen. Vid barium-lavemang ses en liten rektum med okoordinerade kontraktioner, vid efterföljande röntgen ses fördröjd uttömning av barium-lavemanget. Anorektal tryckmätning visar på avsaknad av relaxering av den interna sfinktern vid rektal utspänning. Detta test kan utföras på barn 12 dagar efter födseln då de ska ha rektoenterisk reflex (Amiel & Lyonnet, 2001).

Diagnos

Histologiska snitt som visar på avsaknaden av ganglion i myenteriska eller submukosala plexus. Vanligtvis tas biopsier i rektal mukosa (Kapur, 1999). Histologisk identifiering av submukosala ganglia utesluter sjukdomen, förstörade nervfibrer av HE-färgade områden stärker diagnosen (Kapur, 1999).

Rektala biopsier kan även färgas med acetylkholinesteras (AchE). Biopsier genom alla tarmens lager, s.k. "full thickness", är bäst för att ställa diagnos (Amiel & Lyonnet, 2001). Biopsierna bör tas >2 cm proximalt om linea pectinata, som delar upp analens distala tredjedel från de 2 proximala och anatomiskt sett befinner den sig vid den interna sphinkterns avslut. Distalt om denna finns normalt sett inte ganglion i frisk tarm (Kapur, 1999). Rektalbiopsier är tillförlitliga till 98 % (Swenson *et al.*, 1973).

Behandling

Kirurgiskt avlägsnande av den agangliotiska tarmdelen (Kapur, 1999; Amiel & Lyonnet, 2001).

Komplikationer av sjukdomen

Preoperativ enterokolit drabbade 29,2 % av de 1628 patienter som ingick i en studie i Japan (Ikeda & Goto, 1984). Enterokolit kan uppstå vid Hirschsprungs sjukdom på grund av stas och bakteriell överväxt, både före eller efter kirurgiskt ingripande. Detta kan visa sig som utspänd buk, explosiv diarré, kräkningar, feber, utmattning, rektala blödningar samt intestinal perforation. Mortaliteten vid enterokolit är 33-50 % (Kapur, 1999).

Genetik

Patienter med Hirschsprungs sjukdom har genmutationer på minst 7 olika gener; RET, GDNF, GFR α 1, EDNRB, EDN3, ECE1, SOX10 (Kapur, 1999). Två senare artiklar rapporterar att 8 gener är inblandade och här nämns även SIP1 och NTN, men författarna tar ej upp GFR α 1 (Amiel & Lyonnet, 2001; Benailly *et al.*, 2003).

- RET – proto-onkogen RET, lokalisation 10q11.2
- GDNF – glial cell line derived neurotrophic factor, lokalisering 5p13
- NTN – neurturin, lokalisering 19p13
- EDNRB – endothelin B receptor, lokalisering 13q22
- EDN3 – endothelin 3, lokalisering 20q13
- ECE1 – endothelin converting enzym 1, lokalisering 1p36
- SOX10 – lokalisering 22q13
- SIP1 – lokalisering 2q22

(Amiel & Lyonnet, 2001; Benailly *et al.*, 2003).

Den gen som främst leder till Hirschsprungs sjukdom är RET, som också är involverad i endokrina neoplasier typ 2 (MEN2) (Amiel & Lyonnet, 2001; Benailly *et al.*, 2003).

En annan gen som anges kunna bidra till Hirschsprungs sjukdom är PMX2B (Benailly *et al.*, 2003; Godbole, 2004), som är essentiell för utvecklingen av autonoma strukturer som

härstammar från neuralfåran och uttrycks i CNS och PNS, bland annat i sensoriska ganglier till kranialnerv 7, 9 och 10 (Benailly *et al.*, 2003).

Hos människa varierar incidensen mellan etniciteter, och asiater har nästan dubbelt så stor risk att drabbas som kaukasier (2,8 fall vs 1,5 fall per 10 000 levande födda). Det är vanligare att män drabbas än kvinnor; ratio 4/1 (Amiel & Lyonnet, 2001), men den könsskillnaden minskar med ökad längd på det agangliotiska området (Ikeda & Goto, 1984).

Följdproblem

Av patienterna med Hirschsprungs sjukdom har 12 % en kromosomavvikelse, av dessa har över 90 % trisomi 21. Av patienterna har 18 % andra medfödda missbildningar utöver Hirschsprungs sjukdom (Amiel & Lyonnet, 2001). Medfödda missbildningar som kan drabba patienter med Hirschsprungs sjukdom är: Gastrointestinala störningar, gomspalt, polydaktyli, septumdefekter i hjärta, kraniofaciala defekter, neurokristopatier (Waardenburg syndrom typ 4, kongenital central hypoventilation, multipel endokrin neoplasia) (Amiel & Lyonnet, 2001), Smith-Lemli-Opitz (Bottani *et al.*, 1991; Kapur, 1999), trisomi 21 (Amiel & Lyonnet, 2001; Bottani *et al.*, 1991; Moore & Johnson, 1998; Kapur, 1999), CRASH-syndrom, DiGerone syndrom, BRESHECK, postaxial polydakti och hjärtfel, Goldberg-Shprintzen syndrom, hemimegalencefali, kongenital muskulär dystrofi, Aarskogs syndrom, mental retardation (Kapur, 1999), neurofibromatos typ 1 och neuroblastom (Moore & Johnson, 1998; Kapur, 1999).

År 1988 beskrevs 3 barn, ett syskonpar samt ett barn där föräldrarna var kusiner, som alla hade Hirschsprungs sjukdom, hypoplastiska naglar, mindre missbildningar i distala extremiteter samt lågt satta öron. Författaren tolkade detta som ett separat syndrom med recessiv autosomal nedärvning (Al-Gazali *et al.*, 1988).

Mortalitet

”Long segment disease” har högre mortalitet, och en total aganglionos är en uniformt letal sjukdom (Kapur, 1999). Under en japansk studie så var de 3 främsta dödsorsakerna för patienterna med Hirschsprungs sjukdom, i fallande ordning, sepsis, pneumoni och hjärtfel (Ikeda & Goto, 1984). Dock framgår det inte om dödsorsakerna inträffade före eller efter korrigering operationer.

Djurmodell

År 2010 presenterades en fallrapport av en 11 veckor gammal kattunge som varit förstoppad sedan avvänjningen. Katten hade enligt ägarens uppgift defekerat en gång var 2-3:e dag och hade frekventa episoder av trängningar och smärta. Både torr avföring och diarré hade setts, inget blod i avföringen. Katten var mindre än sina kullsyskon men åt normalt. Vid undersökning så var katten proportionerlig och inte för liten (1,2 kg), alert, hade utspänd buk med palperbar avföring i kolon. Röntgen visade på rikligt med avföring i kolon. Katten avlivades efter upprepade lavemang. Vid obduktion sågs en lindrigt dilaterad grovtarm som var 2 cm som bredast, 2 gallblåsor hittades och ansågs vara ett bifynd. Biopsier togs för histologisk undersökning med HE-färgning av grovtarm. Då sågs ett fåtal myenteriska ganglier och endast aningen mer submukosala ganglier. Det var inga histologiska avvikelser i magsäck eller tunntarm. Författaren liknar fallet vid Hirschsprungs sjukdom med tanke på avsaknaden av ganglier submukosalt och mukosalt i grovtarmen, klinisk presentation och den tidiga symptomdebuten samt överensstämmande röntgenfynd (dilaterade tarmslyngor utan tecken på rektal gas) (Roe *et al.*, 2010).

Hirschsprungs sjukdom + Downs syndrom

Generellt

Downs syndrom är den vanligaste kromosomrubningen som uppstår ihop med Hirschsprungs sjukdom. I en studie som sträckte sig under 29 år (1975-2003) hade 15 % av de 259 patienter med Hirschsprungs sjukdom även Downs syndrom. Av patienterna med Hirschsprungs sjukdom hade 71,8 % rektosigmoid Hirschsprungs sjukdom, 25,6 % hade long segment Hirschsprungs sjukdom och 2,6 % hade total kolonaganglios. Hos patienterna med Hirschsprungs sjukdom hade 61,5 % hjärtfel (Menezes & Puri, 2005). Detta är en högre andel än vad som rapporterats tidigare. I en studie från 1998 hade 3,2 % av de 408 hirschsprung-patienterna även Downs syndrom. I den studien skrevs det att generellt så ligger procenten på 2-15 % men att den faktiska procenten är närmare 2 % (Moore & Johnson, 1998). Även 1971 rapporterades 3,2 % av Hirschsprungs-patienterna ha Downs syndrom, detta från en studie med 501 patienter. Normal frekvens för Downs syndrom är 1/600 (Swenson *et al.*, 1973). En översiktsartikel från 2001 rapporterar intervallet 2-10 % av Hirschsprungpatienterna som även drabbas av Downs syndrom (Amiel & Lyonnet, 2001). Av patienter med Downs syndrom är det 0,6 % som också har Hirschsprungs sjukdom (Moore & Johnson, 1998), en senare rapport visar att det är 1-3 % av patienterna med Downs syndrom som har även Hirschsprungs sjukdom. Manlig könspreponderans gäller både med och utan Downs syndrom för Hirschsprungs sjukdom (Freeman *et al.*, 2009).

Följdproblem

Hirschsprungs sjukdom ihop med Downs syndrom ger en stor risk för enterokolit; 38 % av Hirschsprung-patienterna med Downs syndrom fick enterokolit, medan 16 % av Hirschsprung-patienterna utan Downs syndrom fick enterokolit. (Moore & Johnson, 1998). Av patienterna med både Hirschsprungs sjukdom och Downs syndrom hade 85 % av patienterna associerade anomalier, där de främsta är hjärtmissbildning, mukoskeletala missbildningar eller multipla missbildningar. Mortaliteten var 43 %, och orsakades främst av hjärtfel och enterokolit (Moore & Johnson, 1998).

Downs syndrom

Downs syndrom är den vanligaste formen av intellektuellt handikapp hos människa. Prevalensen för Downs syndrom varierar mellan 1:500 till 1:1000. År 1929 var den förväntade livslängden för dessa personer 9 år, denna har höjts avsevärt och redan år 1999 såg 50 % av personerna sin 57:e födelsedag (Frid *et al.*, 1999).

Flertalet medfödda missbildningar följer med syndromet, framförallt härrörande från hjärta och magtarmkanalen. I en studie med 219 barn födda i Sverige med Downs syndrom hade 47,5 % medfödda hjärtfel och 7,3 % missbildningar i magtarmkanal (Frid *et al.*, 1999).

Hjärtmissbildningar

Av barnen hade 47,5 % medfödda hjärtfel, detta kan jämföras med risken för den totala populationen; 1 % (Frid *et al.*, 1999). De vanligaste typerna av hjärtmissbildningar hos dessa är atrioventrikulär septumdefekt samt ventrikulär septumdefekt, men även andra varianter förekommer (Moore & Johnson, 1998; Frid *et al.*, 1999). Barn med Downs syndrom har även hög risk att drabbas av persistent pulmonell hypertension i tidig ålder (Frid *et al.*, 1999).

Missbildningar i magtarmkanalen

Gastrointestinala missbildningar är den näst vanligaste missbildningen, efter hjärtmissbildningar, hos patienter med Downs syndrom (Freeman *et al.*, 2009). I en svensk studie hade 7,3 % av barnen med Downs syndrom missbildningar i magtarmkanalen. Nästan alla diagnosticerades under neonatalperioden. De två vanligaste typerna av missbildningar var Hirschsprungs sjukdom samt atresia ani (Frid *et al.*, 1999). Liknande resultat sågs 10 år senare i en större studie, i vilken 6,7 % av 1892 barn med Downs syndrom fanns ha gastrointestinala missbildningar. Missbildningarna inkluderade duodenal stenos/atresi, anal stenos/atresi, Hirschsprungs sjukdom, esofagusatresi/trachoesofagal fistel och pylorusstenos. Denna siffra stämmer in med tidigare rapporterad statistik där procenten ligger på 4-10 % (Freeman *et al.*, 2009).

Övriga missbildningar

Enstaka individer kan drabbas utav starr, skada på den optiska nerven, hypospadi, uretroperineal fistel, gomspalt, outvecklad/e extremitet/er, Meckels divertikulum, dövhet, aortamissbildning, höftledsdislokation, patelladislokation, syndactylism, ljumskbråck, kvarstående testikel och urinblåsemissbildning (Frid *et al.*, 1999).

Mortalitet

Under första levnadsåret var mortaliteten 14,6 %, och efter 10 år var denna siffra 23,5 %. Av dessa hade 90 % medfödda hjärtmissbildningar, med symptom från hjärta och lungor innan de dog. Hjärtsvikt och lunginflammation var de vanligaste orsakerna till dödsfallen. Pulmonell hypertension diagnosticerades hos 40,2 % av individerna med hjärtfel. Av individerna med hjärtfel så dog 44,1 % under de första 10 åren, jämfört med 4,5 % av de utan hjärtfel (Frid *et al.*, 1999). Av individerna med gastrointestinala missbildningar dog 43,8 % inom 10 år, majoriteten av dessa hade även hjärtfel (Frid *et al.*, 1999).

Av individerna med både hjärtfel och Hirschsprungs sjukdom, där ingetdera korrigerades kirurgiskt, avled 66,7 % inom 10 år, och dödsfallen inträffade vid åldern 2 veckor (2 individer), 2 månader samt 15 månader. En av de 2 som överlevde hade opererats för Hirschsprungs sjukdom, men avled vid 10,5 års ålder av hjärtsvikt. Inga andra missbildningar än hjärtfel och gastrointestinala rubbningar påverkade mortaliteten (Frid *et al.*, 1999).

Djurmodell

Hos möss har man lokaliserat Downs syndrom-liknande fenotyp till kromosom 16, genom att identifiera gener på den humana kromosom 21 och för att sedan återfinna dem hos möss, då på kromosom 16. De tre gener som är återfunna är SOD 1, PRGS och IFRC (Epstein *et al.*, 1985).

Fenotyp

Möss med trisomi 16 är mindre än sina kullsyskon, har tjock nacke på grund av ödem under dräktigheten, kort nacke, litet huvud, förkortad nos, öppna ögonlock. Invändigt ses medfödda hjärtfel och liten tymus som inte påbörjat sin vandring neråt mot thorax (Epstein *et al.*, 1985). Tabell 1 visar en sammanställning av likheter mellan human trisomi 21 och mössens trisomi 16.

Viktigt att notera är att det finns skillnader mellan mössens trisomi 16 och människans trisomi 21 och att detta inte innebär en form av Downs syndrom (Epstein *et al.*, 1985).

Tabell 1: *Jämförelse mellan musmodell trisomi 16 och human modell trisomi 21 (Downs syndrom). Modifierad från Epstein et al., (1985)*

	Musmodell trisomi 16	Human trisomi 21
Tillväxt i livmodern	Minskad med 25 %	Födelsevikt minskad ca 10 %
Ödem i livmodern	Massivt ödem, tillbakagående	Nacködem som jämnas ut
Ansikte	Platt nos, kort nacke, öppna ögonlock	Platt ansikte, kort nacke, epikantala veck
Hjärnans utveckling	Efterbliven med lägre vikt (så låg som 32 % av kontrollerna). Reduktion i flera neurala neurotransmittor-markörer. Strukturell förändring av innerörat.	Fördröjd mognad och minskade fårör. Huvudomfång minskat 2 % vid födsel. Anomalier av innerörat.
Medfödda hjärtmissbildningar	Hos 96 %. Missbildningar i aortabåge hos >80 %, endokardiell cushion-defekt i 50 %	Hos 45 %. Endokardiell cushion-defekt hos 32 % av de drabbade, aortalesioner hos 15 %
Immunologiska och hematologiska	Grav tymushypoplasi. Fördröjd utmognad av tymus lymfocyter in vitro. Reduktion i pre-B- och B-celler. Reducerad stamcellspopulation. Dålig lymfoid och erytroid cellöverlevnad i strålning och i aggregations-chimärer.	Tymushypoplasi vid födsel. Reducerad respons av T-celler. Nedsatt antikroppsrespons. Minskad proportion av trisomiska lymfocyter i blod vid trisomi 21/2n mosaik.

Pro-onkogenen och transkriptionsfaktorn Ets2

Under möss utveckling uttrycks pro-onkogenen och transkriptionsfaktorn Ets2 i nybildat brosk, inklusive brosk i skalle och kotor som sedan förbenas. Denna gen är på humansidan lokaliserad till kromosom 21, och är överrepresenterad hos personer med Downs syndrom (Sumarsono *et al.*, 1996).

Genmodifierade möss med överuttryck av Ets2 utvecklade ett specifikt utseende; kort nos, abnorm huvudform, kort nacke samt kyfos. Vid röntgen sågs en underutvecklad, tunn huvudskål, och den del av occipitalbenet som ligger underst i huvudskålen var hypoplastisk. Skallindex (bredden delat i längden av skallen) var även större hos dessa individer och ansiktet var hypoplastiskt. Atlas och axis var abnorma och mössen hade en förkortad nacke. Det intramembranösa brosket som normalt sett utgör del av sammanfogningen av skallens ben

fattades hos dessa, samt att de även hade avvikelser i delar av skallbenen som ska bildas genom direkt intramembranös benbildning och inte involverar brosk, såväl som delar av skallbenen som bildas via brosk (Sumarsono *et al.*, 1996).

Möss som överuttrycker *Ets2* utvecklade skeletala avvikelser till följd av endokondral benbildning i skalle, ansikte och ryggrad. Histologiskt sågs diskontinuerliga bentrabekler från bindväv, ojämn mineralisering av trabekler samt ojämn bentjocklek, avsaknad av den mjuka benvävnaden som normalt sett finns mellan kraniets inre och yttre hårda benplattor. De cervikala kotorna var onormala, framför allt i områden som förbenats endokondralt. Broskplattor var tunnare än normalt (Sumarsono *et al.*, 1996).

Dessa möss jämfördes med människor med trisomi 21 (Downs syndrom) samt med möss med trisomi 16, eftersom *Ets2* är överuttryckt i Downs syndrom hos människor. Möss med trisomi 16 har även liknande karakteristiska drag som human trisomi 21 visar. Man såg flertalet likheter mellan Downs syndrom, trisomi 16 – möss och mössen med *Ets2*-genen. En annan upptäckt var att mössen med *Ets2*-genen hade onormal tymus, vilket även ses hos personer med Downs syndrom (Sumarsono *et al.*, 1996).

Smith-Lemli-Opitz syndrom

Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLOS) är en autosomal recessiv medfödd missbildning och intellektuell nedsättning hos människa. En genmutation i 7-dehydrokolesterol reduktas leder till kolesterolbrist vilket ger den kliniska bilden. Kolesterol aktiverar normalt sett proteinet sonic hedgehog, och kolesterolbrist inaktiverar densamma vilket påverkar ett fosters utveckling (DeBarber *et al.*, 2011).

Sjukdomen har högst prevalens i Nord- och Centraleuropa, och mycket låg prevalens i Asien och Afrika. Antalet allvarliga fall av SLOS som diagnosticerades i Tjeckien var 1/10 000, i Slovakien var samma siffra 1/15 000 – 20 000. Detta kan jämföras med vissa europeiska populationer där prevalensen kan vara så hög som 1/50. Mer heterogena populationer har mindre risk, och alla diagnosticerade fall i Storbritannien visade på en prevalens 1:60 000 (Nowaczyk & Waye, 2001).

Klinisk bild

I allvarliga fall dör fostret i livmodern eller mycket tidigt i livet. I mindre allvarliga fall kan den kliniska bilden variera stort, från knappt detekterbara fynd till missbildningar i princip i alla organsystem. Det kan det visa sig i form av inlärningssvårigheter och beteendeproblem, där de mildaste fallen har på gränsen till normalt IQ (DeBarber *et al.*, 2011).

Fynd som kan ses vid SLOS är tillväxthämning, mentalt nedsatt (Amiel & Lyonnet, 2001), Hirschsprungs sjukdom, mikrocefali, hypospadi, syndaktyli mellan rå 2 och 3, ansiktsdeformationer (Amiel & Lyonnet, 2001; DeBarber *et al.*, 2011) så som avsmalning av huvudet vid tinningen, ptos, hudveck mellan näsrot och mediala ögonvinkeln, kort näsrot, uppåtlutad näsa, mikrognati, högt välvd gom, strabismus, katarakt, hypoplasi eller atrofi av den optiska nerven, eksem, fotosensitivitet, holoprosencefali, polydakti, korta tummar, hjärtfel, stenosis i pylorus, förstoppning, reflux, problem vid födointag, kolestas av levern, sexuell tvetydighet, hypospadi, kryptorkism, renala missbildningar, onormal längd på armarna och beteendestörningar. 53 % av patienterna med SLOS föll inom ramen för autism, högre siffror har

rapporterats i andra studier. Detta kan jämföras med att 1,1 % av den totala populationen får diagnosen autism (DeBarber *et al.*, 2011).

En tidigare studie inkluderar även hemangiom över näsrot och mellan ögonbryn, lågt satta, posterialt vridna öron, hypoplasi eller agenese av corpus callosum, cerebellär hypoplasi, minskad storlek på frontalloben, korta metakarpalben, hypoplastisk muskelmassa under tummen, lungavvikelser, sensorisk hyperreaktivitet, hyperrespons med taktil defens på auditoriska och visuella stimuli, matintolerans och allergier. Patienterna kan vara hypermetabola och kräva ett högt kaloriintag (Nowaczyk & Wayne, 2001). Hirschsprungs sjukdom finns bland ett signifikant antal patienter med SLOS (Amiel & Lyonnet, 2001).

Att nyfödda barn med SLOS har problem med tillväxt beror på dålig sugreflex, sväljsvårigheter, kräkningar samt ointresse av föda. De har dålig viktuppgång under de tidiga åren och många behöver få näring via tub (DeBarber *et al.*, 2011). Hypotoni ses hos nästan alla patienter vid födseln, men muskeltonus blir bättre med åren. Det tar längre tid för dessa patienter att lära sig grovmotorik och de tar tid på sig att lära sig gå, men de flesta lär sig det tillslut (DeBarber *et al.*, 2011).

Behandling och prognos

Livslängden beror väldigt mycket på hur grav åkomman är hos individen. Kirurgiska åtgärder av medfödda missbildningar samt gastrostomi är oftast nödvändigt. Dietärt supplement av kolesterol är en del av behandlingen, dock inte utan kontrovers. Värt att notera är att eftersom kolesterol inte passerar blod-hjärnbarriären så är det inte troligt att få någon positiv effekt på hjärnans kolesterolnivåer eller 7-dehydrokolesterol (DeBarber *et al.*, 2011).

Statiner kan användas för att behandla överskott av 7- dehydrokolesterol och 8- dehydrokolesterol. De passerar blod-hjärnbarriären och har därför effekt även på CNS och beteende. Dock sänker statiner även kolesterolnivån, och har därför använts ihop med kolesteroltillskott hos vissa patienter (DeBarber *et al.*, 2011).

Patofysiologi

Bristfällig aktivitet av 7-dehydrokolesterol-reduktas, som ska konvertera 7-dehydrokolesterol till slutsteget för kolesterol. Detta leder till kolesterolbrist, och eftersom kolesterol inte kan passera blod-hjärnbarriären är nivåerna extra låga där. Kolesterol från diet kan annars öka blodnivåerna. Även i djurmodeller har man sett liknande resultat vid förändrade nivåer av kolesterol och 7-dehydrokolesterol-reduktas. Lågt fetalt kolesterol påverkar utveckling av de vävnader som styrs av hedgehog-proteiner (DeBarber *et al.*, 2011).

Då 7-dehydrokolesterol-reduktas även ska konvertera 7,8-dehydrodesmosterol till desmosterol, vilket normalt sett finns i riklig mängd i hjärnan, så finns hos SLOS-patienter ett överskott av 7,8-dehydrodesmosterol i hjärnan. Det 7-dehydrokolesterol som finns bildar 8-dehydrokolesterol och även detta finns alltså i överskott hos patienterna (DeBarber *et al.*, 2011).

Steroider

Kortisol är prekursor till binjurens hormon och brist på binjurehormoner kan därför uppstå hos SLOS-individer. Även gallsyror har kolesterol som prekursor och brist på dessa kan uppstå, dock oftast endast i grava fall av SLOS. Sambandet är ej fullständigt utrett (DeBarber *et al.*, 2011). Kolesterol är också en strukturell lipid i cellmembran, mitokondriella membran samt myelin (Nowaczyk & Wayne, 2001).

7-dehydrokolesterol kan genomgå lipid-peroxidering och därigenom underhålla en kedja av fria syreradikaler som bildas fort. Detta kan eventuellt vara orsaken till UV-sensitiviteten som vissa patienter drabbas av. Råttmodeller med SLOS har visat sig vara hypersensitiva mot ljusinducerad retinal skada (DeBarber *et al.*, 2011).

Genetik

Den humana genen för 7-dehydrokolesterol-reduktas lokaliserades till kromosom 11q12-13 (Amiel & Lyonnet, 2001; DeBarber *et al.*, 2011). Hos knockout-möss där 7-dehydrokolesterol-reduktas-genen stördes ledde detta till tillväxtrubbningar, kraniofaciala anormaliteter så som gomspalt och problem att dia. Även dessa hade låg plasmakolesterol och höga nivåer 7-dehydrokolesterol-reduktas i plasma. I CNS var även desmol-nivåerna låga (DeBarber *et al.*, 2011). I en annan musmodell med DHCR7-knockoutmöss diade de inte, hade gomspalt, utvecklade lungor och dog 18 h efter födsel (DeBarber *et al.*, 2011).

Diagnos

Ökad koncentration 7-dehydrokolesterol i plasma, 2,7 – 470 µg/ml (10-2000 gånger det normala). Man kan även mäta nivåerna i amnionvätska efter vecka 14 (DeBarber *et al.*, 2011).

Tillväxtrubbningar hos katt och hund

Dvärgväxt hos djur är inte lika väl kartlagt som på människa, därför har det varit svårt att få fram uppgifter om prevalensen för dvärgväxt hos hund och katt. Tillväxtrubbningar har, liksom på människa, en uppsjö av orsaker, några av dem tas upp i tabell 2. En klassisk form av tillväxtrubbning på hund är ärftlig hypofysär dvärgväxt hos schäferhundar. Sjukdomen, som karakteriseras av brist på tillväxthormon, har autosomal recessiv nedärvning och man har nyligen identifierat genetiska markörer för defekten. Dessa individer lever länge trots sin sjukdom och med tiden kan drabbade individer även uppvisa tecken på hypotyreos. Detta skiljer sig från hur tillväxstörningen hos de drabbade ragdollkatterna yttrar sig. Jag har därför valt att undersöka andra varianter av hypotyreos samt ett tillstånd som leder till neurologiska och motoriska problem, då delar av den kliniska bilden för sjukdomen stämmer in på ragdollkatterna (GM1-gangliosidos).

Tabell 2: Etiologier till dvärgväxt hos hund och katt. Sammanställd av data från Côté (2015) samt Gough & Murphy (2015)

Huvudgrupp/Sjukdomstillstånd	Huvudgrupp/Sjukdomstillstånd
Nutritionella	Kardiovaskulära
Vitamin D- brist	Medfödda missbildningar
Hypervitaminos A	Systemiska sjukdomar
Underutfodring, dålig foderkvalitet	Portosystemisk shunt
Infektioner	Njursjukdom
Pneumoni	Tymusmissbildningar
Gastrointestinala infektioner	Lysosomala lagringssjukdomar
Gastrointestinala	Mucolipidos
Allergier	Mucopolysackaridos
Parasiter	Endokrina
Inflammatorisk tarmsjukdom	Hypofysär dvärgväxt
Obstruktion	Medfödd hypotyreo
Exokrin pankreasinsufficiens	Brist på tillväxthormon
Esofagusanomalier	Hyperadrenokortisism
Megaesofagus	Diabetes mellitus
Medfödd myastenia gravis	Diabetes insipidus
Kärlring	Juvenil hyperparatyroidism
Skeletala	
Kondrodysplasi/kondrodystrofi	
Osteokondrodysplasi	

G_{M1}-gangliosidos

Bakgrund

G_{M1}-gangliosidos är en fatal, progressiv, neurodegenerativ, lysosomal lagringssjukdom som beror på mutation i genen för β -galaktosidas (GLB1) (Uddin *et al.*, 2012). Mutationen leder till bristfällig aktivitet i lysosomalt β -galaktosidas, som i sin tur leder till ackumulering av glykolipider och oligosackarider i lysosomer (Barker *et al.*, 1986; Alroy *et al.*, 1992). Det centrala i denna sjukdom verkar vara nedsatt galaktosidkatabolism på grund av brist av ett specifikt lysosomalt glykohydrolas som behövs för att klyva den terminala galaktosdelen från G_{M1}-gangliosid (Baker & Lindsey, 1974). Sjukdomen är känd hos människa, men har sedan flera år tillbaka rapporterats på bland annat katt (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974; Barker *et al.*, 1986; Alroy *et al.*, 1992). Den mänskliga varianten har flera grader och kan involvera visceral organ, skelettvävnad samt neural och mental nedsättning. De olika presentationerna beror på olika mutationer som ger olika proportioner av enzymet (Barker *et al.*, 1986). Drabbade katter dör i förtid och blir ca ett år gamla (Uddin *et al.*, 2012).

G_{M1}-gangliosidos rapporterades hos siameser 1971 i Japan och USA. Därefter rapporterades det även från blandraskatter i Storbritannien samt korat i Italien. Mutation har lokaliserats hos siameser i USA på GLB1 genen, där guinin (G) är utbytt mot cytosin (C) i exon 14 vid

nukleotidposition 1448 (c.1448G>C). Detta resulterar i att arginin byts ut mot prolin vid aminosyraposition 483 (p.R483P). Denna mutation har även visat sig stämma hos korater samt en hos studerad siames från Japan (Uddin *et al.*, 2012).

Mutationen framträder vid tillbakakorsning med mor – son (Uddin *et al.*, 2012), drabbar båda könen och verkar följa ett mönster av autosomal recessiv nedärvning (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974).

Klinisk bild

Generellt får katter med G_{M1}-gangliosidos neurologiska problem med progressiv motordysfunktion med presentation vid 2-6 månaders ålder (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974; Uddin *et al.*, 2012).

För ca 50 år sedan (1971) beskrevs en ung siameshane med allvarlig progressiv nedsättning av motoriken med svaghet och okoordinerade rörelser av bakbenen. Siameskatten utvecklades normalt upp till 4 månaders ålder. Progressiv generell ataxi gjorde att katten var oförmögen att röra sig vid 6 månaders ålder och avlivades då. Två syskon till den drabbade katten fick liknande kliniska tecken, men obducerades inte. De katter som drabbats kom från samma honkatt som parats med sin son (Baker *et al.*, 1971).

Några år senare publicerades en annan studie av katter som uppvisade kliniska fynd vid 2-3 månaders ålder med subtila skakningar av huvud och pelvis. Dessa skakningar utvecklades progressivt under 1-2 månader till generaliserad dysmetri, som progredierade till spastisk quadriplegi vid 7-8 månaders ålder. Vid ett års ålder visade katterna överdrivna motoriska rörelser, nedsatt syn och allvarliga krampanfall. Drabbade katter och fenotypiskt friska katter hade ratio 0,25:0,75 (Baker & Lindsey, 1974).

Av de publicerade fallen har blandraskatter haft mer uttalade kliniska tecken än de siameskatter som finns beskrivna. I en senare fallrapport av en blandraskatt som undersöktes 1986 sågs avvikelser i visceral organ, hepatomegali samt deformerat ansikte (Barker *et al.*, 1986).

I en studie med 14 hundmodeller för G_{M1}-gangliosidos av raserna engelsk springer spaniel och portugisisk vattenhund sågs skeletal dysplasi, progressiv neurologisk försvagning, och i engelsk springer spaniel sågs också dvärgväxt. Hundarnas kliniska bild liknade initialt de som beskrivits hos katt men påverkade även andra områden. Vid 4,5 månads ålder utvecklade valpar av båda raser progressiv ataxi, tremor, dysmetri, nedsatt hotrespons, nedsatt kranialnerv-respons, samt nystagmus. De var proportionerligt dvärgväxta, hade utåtvälvd panna och onormalt stort avstånd mellan ögonen. Röntgen vid 2 månaders ålder visade på ojämna diskutrymmen mellan kotorna i ryggraden, vilket förvärrades med åldern. Förändringarna var tydligast i ländryggen (Alroy *et al.*, 1992).

Obduktion

Hos hundarna fanns de mest framträdande makroskopiska förändringarna i ryggrad och hjärna. Diskutrymmena mellan ryggradens kotor var anormalt breda. Kotoras fys var dessutom inte normalt ossifierade. Vid dissektion av hjärnan sågs ökad mängd grå substans och minskad mängd vit substans i hjärnan. Förhållandet mellan blötvikt av vit substans jämfört med grå substans var 0,122 i engelsk springer spaniel, 0,29 i portugisisk vattenhund. Normala valpar hade ratio 1,1 (Alroy *et al.*, 1992).

Biokemi

Histologi

Histologi visar på utbredd neural degeneration som karakteriseras av varierande grad av förstörade rundade neuron i CNS, sympatiska ganglier och retina, vakuolisering i cytoplasma, avsaknad av nissl-kroppar och marginering av nuklei (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974). På blandraskatt syntes markerad vakuolisering av alla neuron, hepatocyter, lymfknutor, endotelceller och fibroblaster (Barker *et al.*, 1986). Hundarna hade förstörade och vakuoliserade kuppferceller som syntes bland flertaler vakuoliserade hepatocyter. Vakuoler i cytoplasman sågs även i celler från pankreas, binjure, njure, spottkörtlar samt brosk vid Hematoxylin-Eosin-färgning. Blodutstryk visade på vakuoliserade lymfocyter (Alroy *et al.*, 1992).

Elektronmikroskop

I elektronmikroskop kan gangliosider ses som sfärer 1 μ i diameter, bestående av flertalet koncentriskt lameller (Baker & Lindsey, 1974). Dessa ses i vakuoliserade neuron (Barker *et al.*, 1986). Neuron och binjuremargen, som innehåller många G_{M1} -gangliosider, har förstörade sekundära lysosomer med lamellerad membranstruktur (Alroy *et al.*, 1992). Hos hundarna sågs infiltration av förstörande makrofager i tymus, lymfknutor, peyerska plack och lunga. (Alroy *et al.*, 1992).

Enzym

I studier av katter med G_{M1} -gangliosidos var halten gangliosider i kortikal hjärnvävnad är ca 2,5 gånger högre än den normala mängden. Halten G_{M1} var 8 gånger högre än normalt (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974).

Nivåer av β -galaktosidas på <10 % av normalt sågs i hjärna, njure och hud samt fibroblaster av drabbade katter (Baker & Lindsey, 1974). En tidigare studie rapporterade en aktivitet av β -galaktosidas i hjärna på ca 15 %, och i njure ca 20 %, av kontrollkatten (Baker *et al.*, 1971). En blandraskattunge som undersöktes 1986 hade komplett brist på lysosomalt β -galaktosidas, den hade även ansamling av glukosaminoglykaner i hjärnan (Barker *et al.*, 1986).

I studien med hundar hade båda hundraser bristfällig aktivitet i lysosomalt β -galaktosidas, men en normal proteinaktivator för G_{M1} - β -galaktosidas. Båda lagrade G_{M1} -gangliosid, asialo- G_{M1} , samt oligosackarider i hjärnan. I övrigt sågs vissa skillnader i lagringen av glykoproteiner hos de två hundraserna, vilket kan innebära att det rör sig om 2 olika mutationer i β -galaktosidas-genen (Alroy *et al.*, 1992).

Analys av β -galaktosidas aktivitet i vita blodkroppar visade 4,31–6,86 % av vad de normalt ska vara för engelsk springer spaniel, och 4,35 – 9,28 % av vad det normalt ska vara för portugisisk vattenhund. (Drabbade valpar av rasen engelsk springer spaniel hade $17,75 \pm 1,76$ nmol/mg protein/h, de friska låg på $327,6 \pm 43,3$ nmol/mg protein/h. De drabbade portugisiska vattenhundarna låg på $19 \pm 3,1$ nmol/mg protein/h, normalt värde var $302 \pm 63,79$ nmol/mg protein/h.) (Alroy *et al.*, 1992).

Hypotyreoos

Fysiologi

De huvudsakliga hormonerna som utsöndras från tyreoidea är L-tyroxin (T4) och L-triiodotyroxin (T3). T3 utsöndras i mycket mindre kvantitet, ca 20 % av mängden T4, men bildas perifert genom omvandling av T4 till T3. Sköldkörtelhormon består av två huvudsakliga komponenter,

jod och tyrosin. Jod transporteras aktivt in till sköldkörtelns follikulärceller. Där joniseras och oxideras jodet för att sedan bindas in i tyrosinmolekyler som lagras extracellulärt bundna till tyreoglobulin (Rijnberk & Kooistra, 2010). Jodöverskott utsöndras via urinen (Forsberg *et al.*, 2013).

Tyreoidas funktion styrs främst av TSH (tyreoidea-stimulerande hormon, tyreotropin), som utsöndras pulsatilt av främre hypofysen (Rijnberk & Kooistra, 2010; Forsberg *et al.*, 2013). Långtidsstimulans leder till hypertrofi och hyperplasi av tyreoidea, ibland till den grad att körtlarna blir palperbara; struma (Rijnberk & Kooistra, 2010). Regleringen av TSH sker i sin tur av TRH (tyretropin releasing hormone) som utsöndras från hypothalamus (Rijnberk & Kooistra, 2010; Forsberg *et al.* 2013), samt genom negativ feedback av T3. Det finns även en intern reglering i tyreoidea som anpassar sig efter tillgången på jod, och förhindrar tillfällig hypo/hypertyreos (Rijnberk & Kooistra, 2010). Av tyreoidahormonen binds 99,9 % i plasma till proteiner, resten cirkulerar fritt. Det är den fria delen som är tillgänglig för upptag av vävnader (Forsberg *et al.*, 2013).

En viktig effekt av tyreoidahormon är att stimulera energiproduktionen i cellerna, som är nödvändig för normal tillväxt och funktion av vävnader. Hypothyroida individer har även svårt att hålla värmen. Tidigt i livet (fetalt och prenatalt) är tyreoidahormon nödvändigt för tillväxt och utveckling av alla vävnader, däribland skelett och mental utveckling (Rijnberk & Kooistra, 2010; Forsberg *et al.*, 2013).

Patogenes

Hypothyreos är ovanligt hos katt och de flesta fall som ses är iatrogena efter behandling för hypertyreos. Hypothyreos kan drabba vuxna katter, eller, vilket är vanligare, vara medfött (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014). Hos de flesta katter verkar hypothyreos ärvas ner autosomt recessivt (Gunn-Moore, 2005; Szabo & Wells, 2007). Hos unga hypothyroida djur finns fyra orsaker: förvärvad juvenil hypothyreos, tyreoid dysgenesi, defekt tyreoidahormonsyntes och central hypothyreos (Rijnberk & Kooistra, 2010). Hypothalamus- eller hypofysanormaliteter som förhindrar TRH eller TSH kan också vara en orsak. I dessa fall är tyreoidea mindre än vanligt (La Perle, 2012). Isolerad TSH-brist – monotrofisk brist – har föreslagits som orsak hos en familj riesenschnauzer som drabbades av dvärgväxt, då troligtvis sekundär eller tertiär (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Klinisk bild

De katter som visar kliniska tecken (många är subkliniska (Gunn-Moore, 2005)) får viktuppgång, trötthet och inappetens. Hud och päls kan bli glanslös och matt och eventuellt får katterna även hypotermi och bradykardi. Vissa katter får alopeci på bland annat öron, mage och svans (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014). Medfödd hypothyreos har inte visat någon könspredisponering, uppvisade kliniska tecken beror på underliggande orsak (Gunn-Moore, 2005). De flesta kattungar är normala vid födseln men tappar i tillväxt vid 4-8 veckors ålder (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014).

Vid 6-9 månaders ålder uppvisar drabbade katter en oproportionerlig dvärgväxt med rund kropp, brett huvud och korta extremiteter. Kattungarna är mentalt nedsatta, samt kan drabbas av återkommande episoder av förstoppning. De behåller sina mjölkttänder till 1 – 1,5 års ålder och pälsen behåller sin underull med bara några få täckhår (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014). Om katten har struma kan det ses från 6 månaders ålder (Gunn-Moore, 2005).

Diagnos

I blodprov kan man se mild anemi (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014) och hyperkolesterolemi (Gunn-Moore, 2005; La Perle 2012; Nelson, 2014), det sistnämnda ses främst i iatrogena fall. Vid röntgen kan man se försenad slutning av tillväxtzonerna i de långa benen (Gunn-Moore, 2005).

Vid hypotyreos är T4 låg till normal (Gunn-Moore, 2005; Nelson, 2014). Konfirmering görs genom att tillföra TSH intravenöst, och efter 6 timmar tas ett nytt blodprov för mätning av T4. Hos hypotyroida katter sker ingen stimulans av T4 (Gunn-Moore, 2005; La Perle, 2012).

Vid primär hypotyreos ökar TSH. Analysmetoden för TSH kan inte detektera värden lägre än normalt, och man kan alltså inte se hypofysorsakad hypotyreos vid mätning av TSH (Forsberg *et al.*, 2013).

Hos hund är den vanligaste formen av hypotyreos orsakad av autoantikroppar riktade mot tyreoglobulin; TgAA. 30-60% av alla hypotyroida hundar har antikroppar, detta kan mätas. Dessa antikroppar finns kvar tills tyreoida har atrofierat (Forsberg *et al.*, 2013).

Biopsi är också ett alternativ för att diagnosticera hypotyreos. Histologiskt ses utspända folliklar i tyreoida med avsaknad av resorptionsvakuoler närmast epitelet. Om hypotyreosen är primär ses vanligen atrofi av hela tyreoida (Forsberg *et al.*, 2013).

Behandling och prognos

Behandlingen består i daglig tillförsel av oralt tyroxin. Kattungar med medfödd hypotyreos svarar oftast inte helt på behandling. Utan behandling dör katterna vid 16 veckors ålder (Gunn-Moore, 2005).

Prognos för vuxna katter med behandling är mycket god. Hos kongenital hypotyreos är prognosen avvaktande, då ben och leder är påverkade (Nelson, 2014).

Långtidsprognos för kongenital hypotyreos är inte känd. Prognos beror på när det upptäcks och när behandling sätts in (Szabo & Wells, 2007).

Varianter

Förvärvad juvenil hypotyreos

Jodbrist är den främsta anledningen till förvärvad hypotyreos hos unga djur. Det kan ske om en katt ges en diet med bara kött. På grund av jodbristen så sker en TSH-inducerad hyperplasi av tyreoida. Patienterna blir mentalt svaga och får fördröjd tillväxt (Rijnberk och Kooistra, 2010).

En annan, ovanlig, variant av förvärvad juvenil hypotyreos är lymfocytisk tyreoidit (Gunn-Moore, 2005; La Perle, 2012; Rijnberk & Kooistra, 2010). Patienterna blir letargiska och pälsen blir glanslös, kliniska tecken ses redan vid 7 veckors ålder (Rijnberk & Kooistra, 2010). Sjukdomen finns hos hund och liknar den mänskliga Hashimotos sjukdom. Det bildas autoantikroppar riktade mot tyreoglobulin eller ett mikrosomalt antigen. Mikroskopiskt ses infiltrat av lymfocyter som kan bilda noder, plasmaceller och makrofager. Tyreoida folliklar är små och linjerade med kolumn-epitelceller. Lymfocyter, makrofager och degenererade follikulärceller finns ofta i kolloiden, som är vakuoliserad. C-celler finns i små noder mellan folliklar och är oftast mer prominenta än normalt. Vissa follikulärceller verkar ha transformerats till stora oxyfila celler med tät eosinofil cytoplasma (La Perle, 2012). Katter med immun-

medierad tyreoidit dör 1-2 veckor efter debut av problemen vid 1-2 månaders ålder (Gunn-Moore, 2005).

Tyreoid dysgenesi

Ektopi av tyreoid vävnad kan ske hos både hund och katt. I de flesta fall beror det på att primitiv tyreodeavävnad vandrar ner ihop med annan vävnad under fostertiden. Hos ca 50 % av vuxna hundar kan man hitta ektopisk vävnad på intraperikardiella aorta eller kranialt om tyreoidea (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Komplett atyreoidos har också rapporterats. Då ses kliniska symptom vid 2-3 månaders ålder, dock når inte alla individer den åldern. Hos den nyfödda individen kan man se stor fontanell (ska vara sluten vid födsel hos hund, men inte hos katt), hypotermi, hypoaktivitet, sugsvårigheter och abdominell utspänning. När individen växer blir huvudet relativt brett och stort, ansiktsdragen blir uppsvällda och tungan blir stor och bred. De växer inte mycket på höjden och de är inte lika aktiva fysiskt som sina kullsyskon. Den mentala utvecklingen verkar bli fördröjd, pälsen kan vara tunn och sakna täckhår och mjölkttänder kan kvarstå till vuxen ålder. Röntgen visar fördröjd skelettmognad och korta kotkroppar som kan ge ryggmärgskompression. I rörbenen blir ossifikationscentran fördröjda och fyseal tillväxt fördröjs. Om inget ingripande görs är fyserna fortfarande öppna vid 3-4 års ålder (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Diagnos fås genom att mäta plasma T4 före och efter TSH-stimulans, detta konfirmerar diagnosen primär hypotyreos (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Behandlingen består av oralt tyroxin 2 gånger dagligen. Om problemet inte uppmärksammas under skeletal mognad så blir tillväxten efter behandlingen marginell. Oftast så försvinner den mentala nedsattheten vid behandling (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Defekt tyreoideahormonsyntes

Vissa patienter lider av en enzymbrist som förhindrar syntesen av tyreoideahormon. I praktiken har man sett antingen okänslighet för TSH eller defekt peroxidasaktivitet (s.k. organformationsdefekt) hos hund och katt. Den senare är den minst ovanliga formen. Djur med denna form koncentrerar jod i tyreoidea, men har begränsad förmåga att bilda hormon av det (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Kliniska tecken för detta är ett mer kattungeliknande utseende med runt huvud och små öron, ögonen behåller den blå färgen längre än hos kullsyskonen samt att de uppvisar struma. I övrigt ses samma kliniska symptom som vid tyreoid dysgenesi (Rijnberk & Kooistra, 2010). Struma är vanligt att se hos individer med defekt biosyntes av tyreoideahormon eftersom hypotalamus – hypofys – axeln är intakt (Nelson, 2014).

Diagnos fås genom att mäta plasma T4. Om en förstorad tyreoidea kan palperas är en TSH-stimulering överflödigt eftersom det är tecken på ökad TSH-sekretering. Radioaktivt jod behövs för att hitta organformationsdefekt. Upptaget i tyreoidea av det radioaktiva jodet är stegrat men jodet är ej bundet (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Behandling är, liksom för alla former av hypotyreos förutom jodbristhypotyreos, oralt thyroxin. Detta minskar TSH-sekretionen och struman går ner (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Central hypotyreos

Tillståndet beror på brist på TSH och kan klassas som hypofysär (sekundär) eller härrörande från hypotalamus (tertiär). Hyposekretion av TSH hör ofta ihop med brist på även andra hormon. Vid hypofysär dvärgväxt, som är vanligast hos schäfrar, finns brist på adenohipofysära hormon. Förutom TSH-brist så har dessa total avsaknad av tillväxthormon och prolaktin, medan LH och FSH inte är lika hårt påverkat. Hos dessa individer blir problemen av tillväxthormonbristen större än hypotyreosen. Det beror delvis på att det finns en liten del av tyreoida som inte är beroende av TSH, vilket innebär att central hypotyreos är mindre grav än primär hypotyreos (Rijnberk & Kooistra, 2010).

Förstoppning

Hypotyreoidea katter är ofta kroniskt förstoppade p.g.a. nedsatt gastrointestinal motilitet (Szabo & Wells, 2007).

År 2007 rapporterades om en 3-årig katt som haft kronisk förstoppning sedan 6 veckors ålder. Katten hade behandlats med laktulos, cisapride och konserverad pumpa under 6 månader innan besöket utan effekt. Katten remitterades på grund av ökade behov av lavemang som vid undersökningstillfället var veckoligen. Katten vägde 2,14 kg, rektaltemperatur 37,1°C, hade korta ben, brett huvud och platta ansiktsdrag. Den var avtrubbad mentalt men kunde gå och stå svagt. Katten hade tunn och torr päls/hud och utspänd buk med fast avföring. Vid röntgen sågs riklig mängd avföring som felpplacerade tunntarmen. Fysen på kotkropparna, proximala tibia, acetabulum och ileum var öppna. Kotkropparna var kubiska med konkav undersida, men skelettet hade normal bendensitet. Katten i fallet behandlades med levotyroxin och gick upp i vikt och rapporterades piggare 7 mån senare, men krävde fortfarande lavemang var 1-2 månad (Szabo & Wells, 2007).

MATERIAL OCH METODER

Syftet med detta arbete var att sammanställa tillgänglig anamnestisk, klinisk och diagnostisk information om de dvärgväxta ragdollkattungarna samt information om liknande tillväxtrubbningar inom andra djurslag inklusive människa.

Nedärvning och sjukdomsyttning

För information om nedärvning och klinisk sjukdomsyttning hos kattungarna i hemmen har Scandinavian Ragdoll Club kontaktats, detta är en rasring med syfte att värna om kattens utveckling och för att hålla ragdollrasen frisk och renrasig (Scandinavian Ragdoll Club, n.d.). Rasringen har gjort ingående beskrivningar och kartläggning av nedärvningsmönster och hur kattungarna ser ut och betar sig. Detta finns beskrivet i en artikel i SVERAKs tidning *Våra katter* (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b). Ytterligare information har hämtats från Scandinavian Ragdoll Club's hemsida samt genom personlig kontakt med ledamot i Scandinavian Ragdoll Club, Ann-Sofie Björnstjerna, som svarat på kompletterande frågor genom personlig kontakt. De specifika frågorna var:

- Könsfördelning bland drabbade kattungar?
- Finns specifik pälsteckning, något samband bland dvärgarna?
- Dräktighet, avvikelser i dvärgkullar?
- Normala könsorgan?
- Tecken på ökad infektionskänslighet? Har de varit sjuka i annat?
- Hur var diperioden? Åt som de andra?
- Finns spontana dödsfall eller är alla avlivade? Är förstoppning avlivningsorsaken? Att de har för ont?
- Tecken på dövhet?
- Förändrad pälskvalitet?

Klinisk undersökning samt diagnostiska fynd

Genom personlig kontakt med ledamot i Scandinavian Ragdoll Club insamlades, med djurägares medgivande, fyra journaler från drabbade katter. Tillgängligt på SLU fanns även bildmaterial och obduktionsrapporter från fyra drabbade katter, där djurägarna gett sitt medgivande till att materialet används i forskning. Journaluppgifter sammanställdes avseende de hematologiska, biokemiska och hormonella analyser katterna genomgått.

Beskrivning av radiologiska fynd

Postmortal datortomografisk undersökning utfördes på tre katter med en 64-snitts Siemens Somatom Definition AS. Upptagningarna bedömdes först av veterinär på Bilddiagnostiska kliniken, Universitetsdjursjukhuset enligt rutin.

För att beskriva de olika skelettdelarnas storleksförhållande och för att få mått på symmetri/assymetri, gjorde ingående mätningar av kranium, axiella skelett och extremiteter. Teknik och utarbetning av måtten gjordes i samarbete med medarbetare på den Bilddiagnostiska kliniken och utfördes sedan av författaren till detta arbete med hjälp av det fria mjukvaruprogrammet Horos (The Horos Project, GNU Lesser General Public License Version 3.0). För att minska risken för variation mättes det axiella skelettet i sagittalplan och dorsalplan.

Kranium

Kraniets längd: (Uppmätt i medianplan och inkluderar benets tjocklek.) Maximal rostro-kaudal dimension parallellt med en linje som går längs skallens bas (os sphenoidale och os basioccipitale) (Figur 1, a).

Kraniets höjd: (Uppmätt i medianplan och inkluderar benets tjocklek.) Mätningarna är tagna i en linje genomgående fossa hypofysealis, lodrätt till skallängden (beskriven ovan) (Figur 1, b).

Kraniets area: (Uppmätt i transversalplan lodrätt till os sphenoidale i nivå med fossa hypofysealis, måtten inkluderar benets tjocklek.) Måtten erhöles genom en handmålade linje som följer den yttre konturen av skallbenen (Figur 1, e).

Total längd skalle + nos: (Uppmätt i i medianplan.) Mätningen är tagen i en linje parallell med hårda gommen, från den mest rostrala delen av incisivbenet till foramen magnum (Figur 1, c).

Noslängd: (Uppmätt i medianplan.) Mätningen är tagen i en linje parallell med hårda gommen, från den mest rostrala delen av incisivbenet till nivå av en linje tangentiell till frontalbenet och parallell med hårda gommen (Figur 1, d).

Framben

Längden mättes som längsta avstånd från det subkondrala benet på skapula, humerus, radius, ulna, carpus, metacarpalben III samt första och andra falangen på tå III. Längden på de ingående strukturerna mättes både i dorsalplan (DP) och sagittalplan (SP) (Figur 2, 3, 4).

Bakben

Längden mättes som längsta avstånd från det subkondrala benet på pelvis (iliumvinge till ischium), femur, tibia, fibula, tarsus, samt första och andra falangen på tå III. Längden på de ingående strukturerna mättes både i dorsalplan (DP) och sagittalplan (SP) (Figur 5, 6).

Ryggrad

Samtliga segment är uppmätta i medianplan, fullständiga segment uppmätta. För att säkerställa rätt strukturer mättes kontrollerades att revbenen började vid T1 och slutade vid T13. Mätningarna vid C1-C7 samt L1-L7 innehöll inga kotor med utgående revben (Figur 7).

Längd cervikala kotor: Måttet är taget i en linje som går från mitthöjden på kraniala kanten av kotkroppen av C1 till mitthöjden av den kaudala kanten av kotkroppen av C7.

Längd thoraxkotor: Måttet är taget i en linje som går från mitthöjden på kraniala kanten av kotkroppen av T1 till mitthöjden av den kaudala kanten av kotkroppen av T13.

Längd ländkotor: Måttet är taget i en linje som går från mitthöjden på kraniala kanten av kotkroppen av L1 till mitthöjden av den kaudala kanten av kotkroppen av L7.

Längd sakrum: Måttet är taget i en linje som går från mitthöjden på kraniala kanten av kotkroppen av S1 till mitthöjden av den kaudala kanten av kotkroppen av S3.

Beskrivning av obduktionsfynd

Tre ragdollkattungar med dvärgväxt har obducerats på institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap, enheten för patologi, Sveriges Lantbruksuniversitet, med djurägares medgivande att materialet fick användas i forskning. Vid undersökningen har fokus legat på följande organ: lunga, lever, hjärta, njurar, binjurar, tyreoidea, hjärna, hypofys, kolon och tillväxtzoner i distala femur och proximala tibia.

Litteratursökning om liknande tillstånd

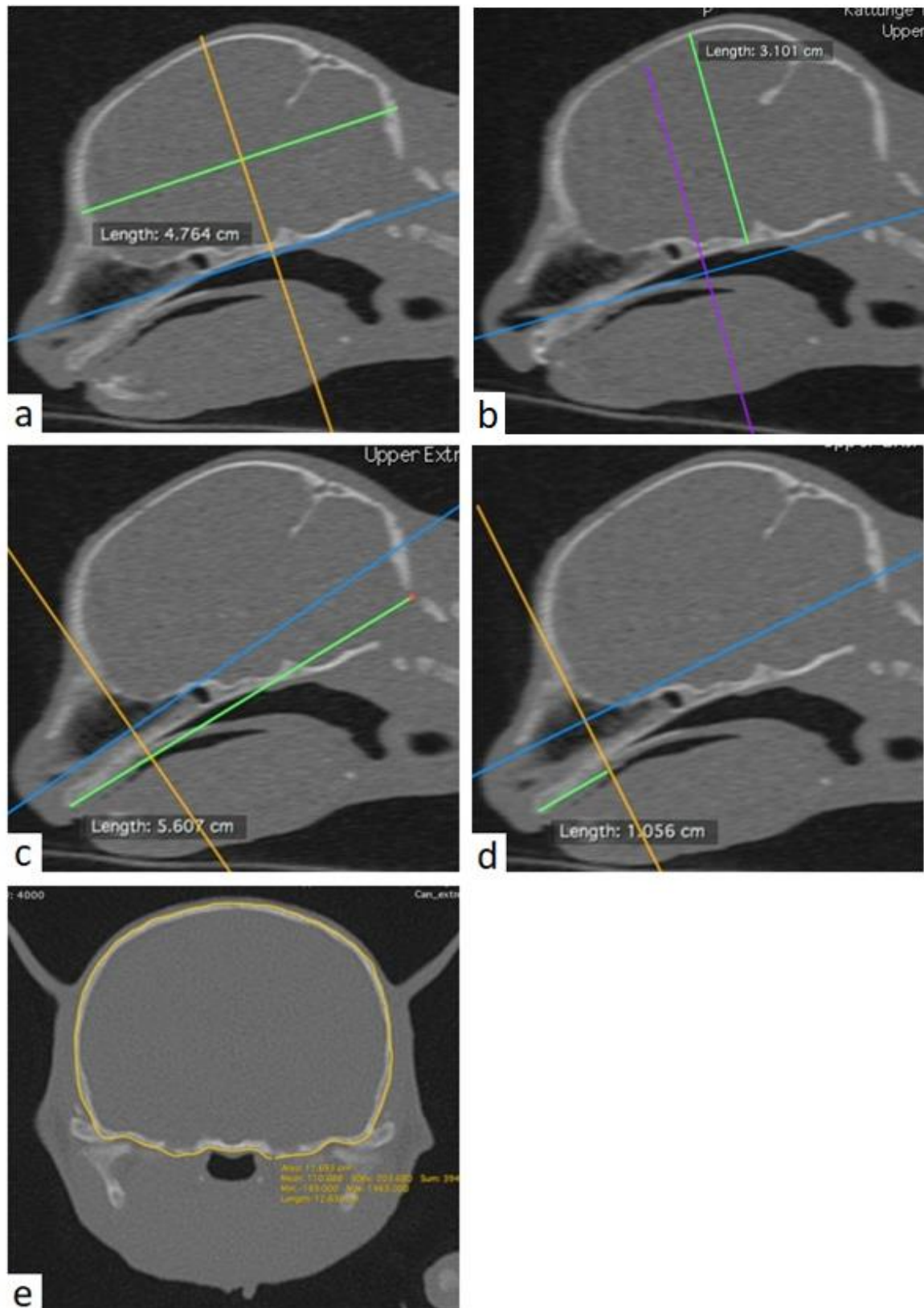
All elektronisk litteratursökning har skett i google scholar. På grund av tidigare undersökningar som katterna genomgått uteslöts mucopolysaccaridos, samt att huvudfokus inte lades på dvärgtillstånd med förändrade tyreoideahormonvärden. Därför har texten fokus på tillväxtrubbningar som haft förstoppning med i den kliniska bilden. Initialt var fokus på humana tillstånd för att få en så bred bas som möjligt, och efter framsortering av relevanta tillstånd söktes eventuella varianter på djur upp.

Sökorden som använts: Congenital, lethal, dwarfism, constipation, cats, Hirschsprung, genetic, Down syndrome, mortality, trisomy 21, animals, trisomy 16, mouse, abnormal shape head, gangliosidos, mental retardation, English springer spaniels, Hypothyroidism. Sökorden har använts i olika kombinationer och vissa artiklars referenser har också använts.

Information har även hämtats från veterinärmedicinska böcker som berör främst endokrina tillstånd.

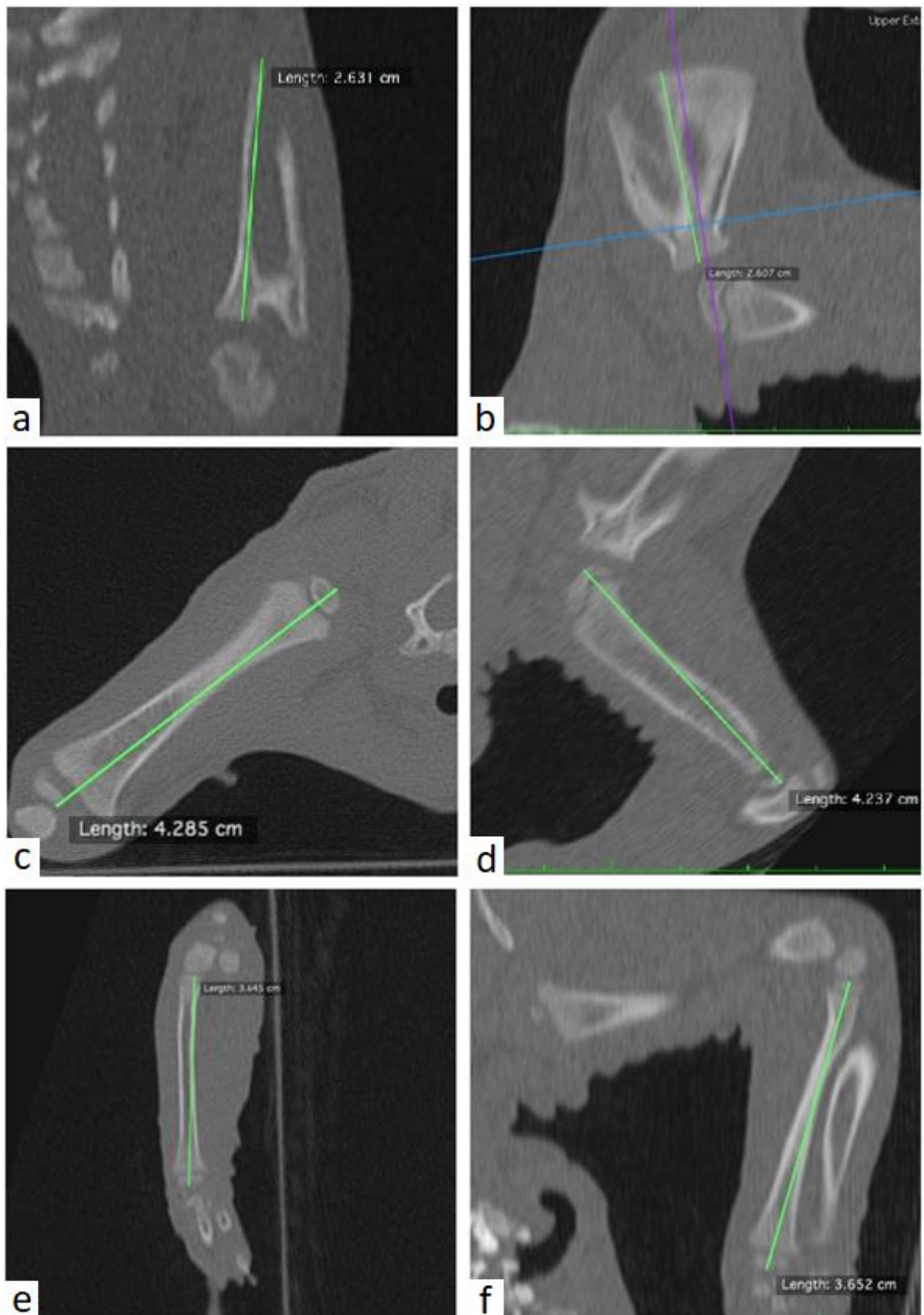
Datortomografibilder för illustration av hur mätningar utfördes (Fig. 1-7)

Skalle



Figur 1: Skalle. Illustration över datortomografimätningar av a) skallens längd i medianplan, b) skallens höjd i medianplan, c) total längd skalle + nos i medianplan, d) noslängd i medianplan, samt e) kraniets area i transversalplan.

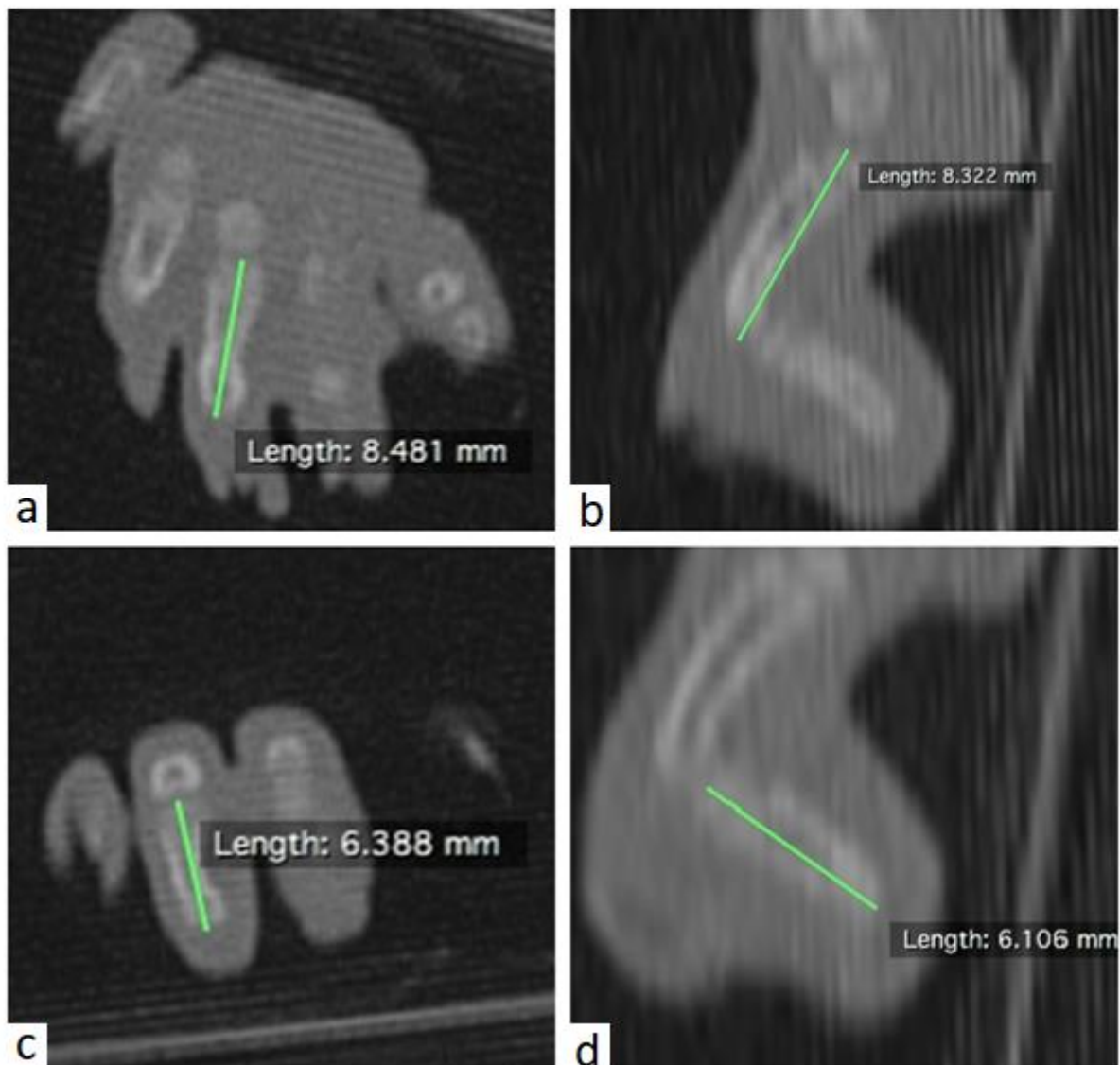
Framben



Figur 2: Framben. Illustration över datortomografmätningar av a) skapula i dorsalplan, b) scapula i sagittalplan, c) humerus i dorsalplan, d) humerus i sagittalplan, e) radius i dorsalplan, samt f) radius i sagittalplan.

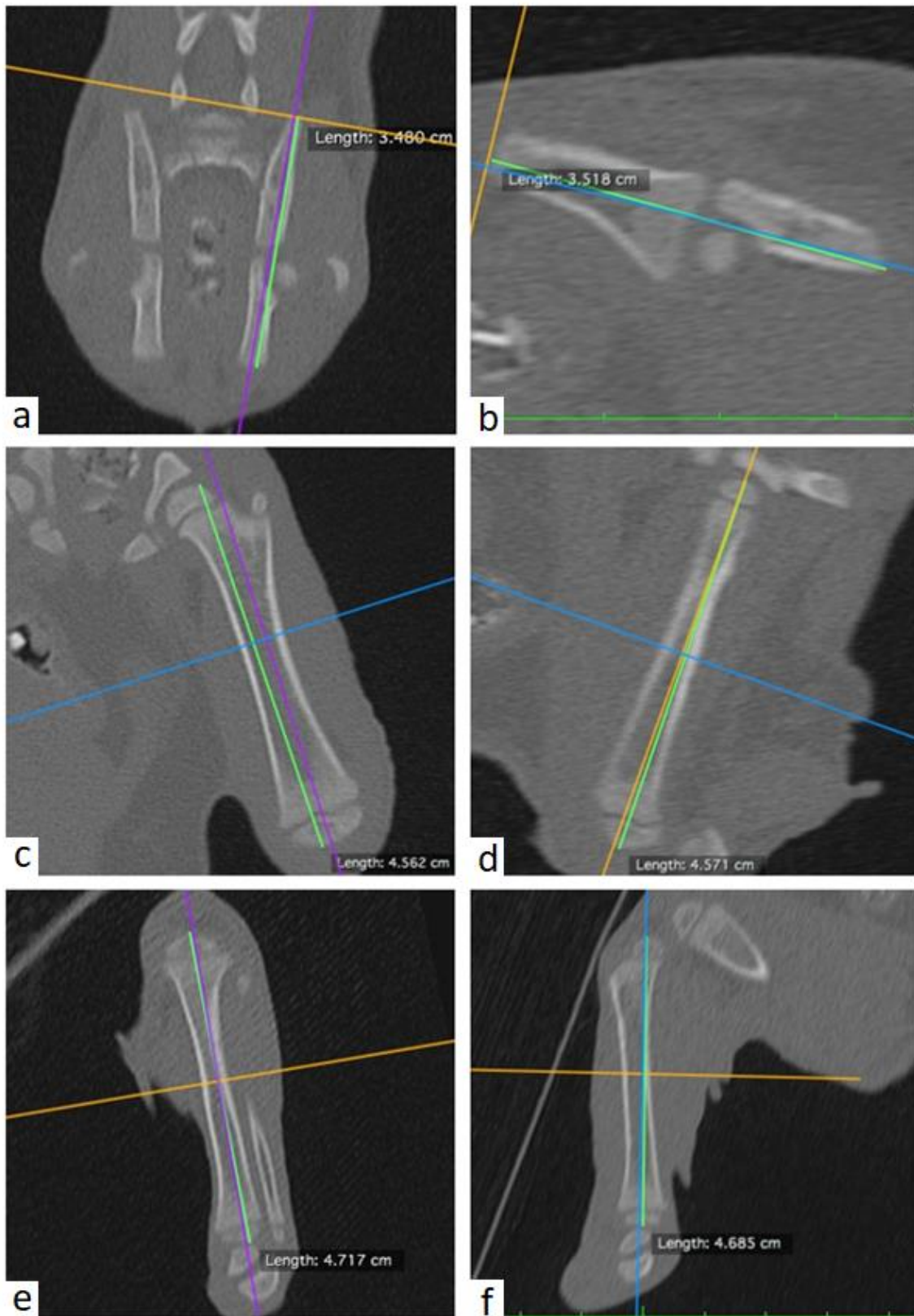


Figur 3: Framben. Illustration över datortomografmätningar av a) ulna i dorsalplan, b) ulna i sagittalplan, c) karpus samt 3e intermediärbenet i dorsalplan, d) karpus samt 3e intermediärbenet i sagittalplan, e) 3e metakarpalbenet i dorsalplan, samt f) 3e metakarpalbenet i sagittalplan.

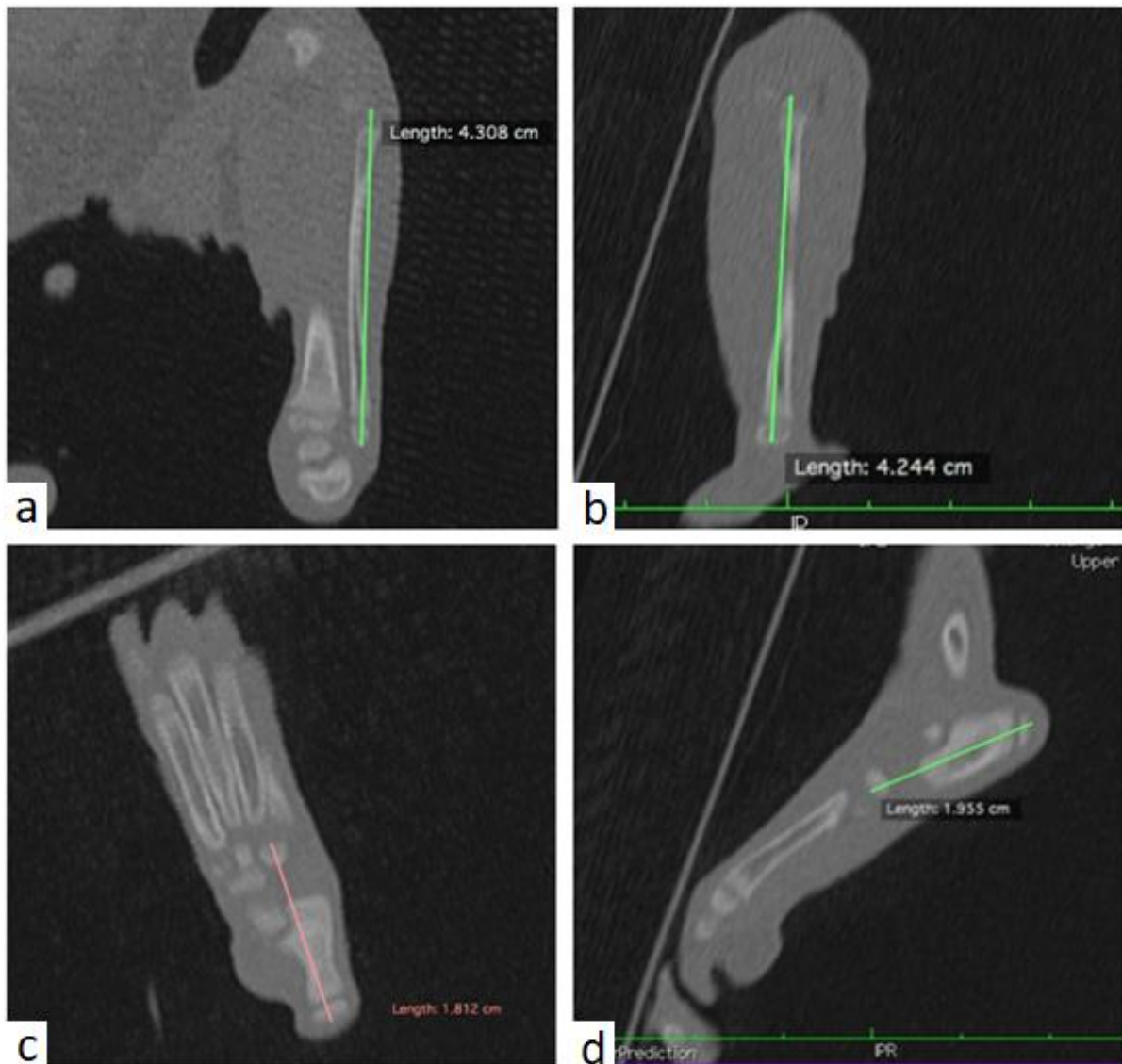


Figur 4: Tass. Illustration över datortomografmätningar från a) falang I i dorsalplan, b) falang I i sagittalplan, c) falang II i dorsalplan, samt d) falang II i sagittalplan. Bilderna visar mätningar på en frambenstass. Mätningarna på bakbenens tassar utfördes på motsvarande vis.

Bakben

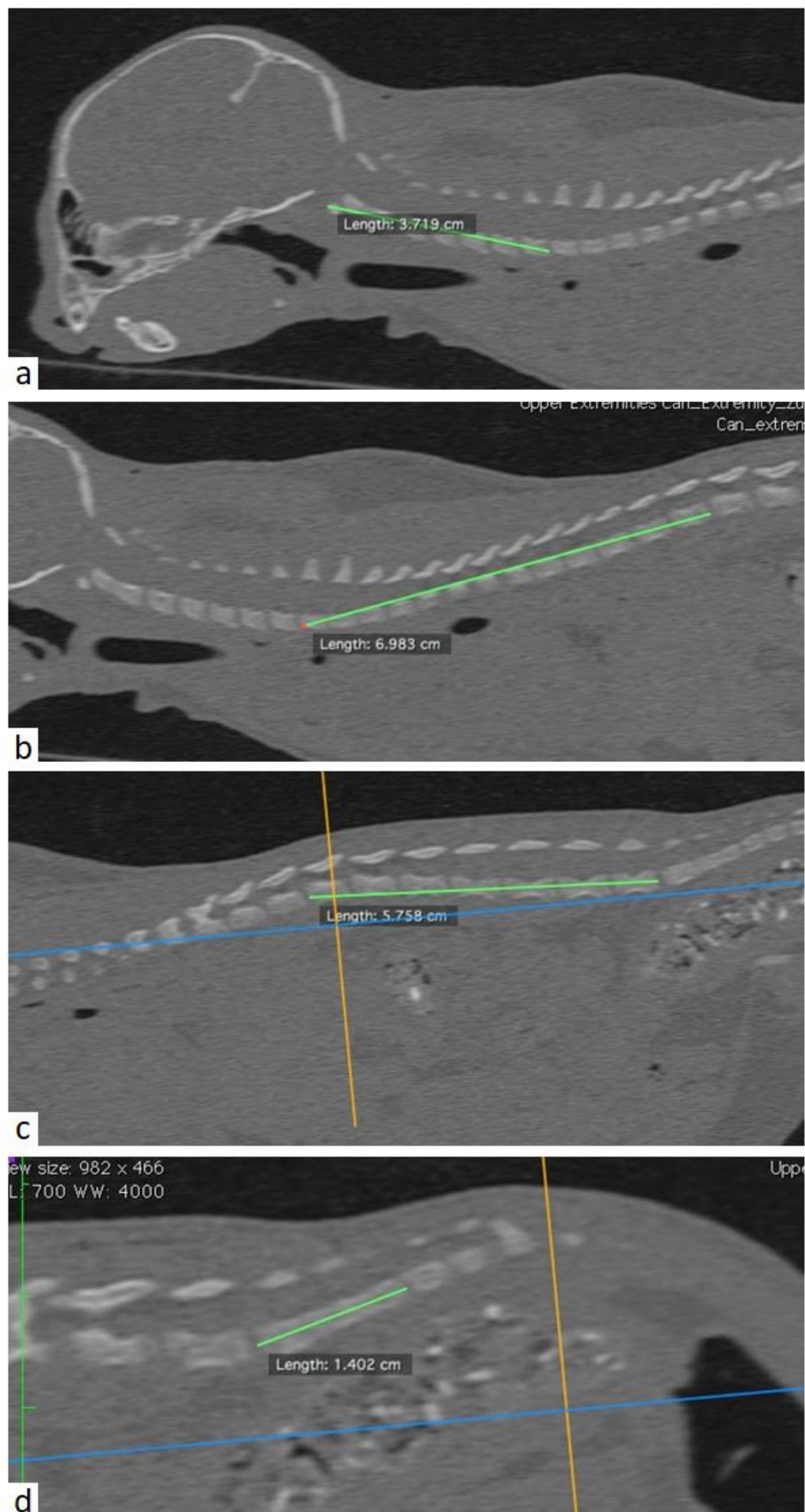


Figur 5: Bakben. Illustration över datortomografmätningar av a) pelvis i dorsalplan, b) pelvis i sagittalplan, c) femur i dorsalplan, d) femur i sagittalplan, e) tibia i dorsalplan, samt f) tibia i sagittalplan.



Figur 6: Bakben. Illustration över datortomografmätningar av a) fibula i dorsalplan, b) fibula i sagittalplan, c) tarsus i dorsalplan, samt d) tarsus i sagittalplan. Mätningar av 3e metatarsalbenet utfördes på samma sätt som på frambenet.

Kotor



Figur 1: Kotpelare. Illustration över datortomografimätningar av a) halskotor C1-C7 i medianplan, b) bröstkotor T1-T13 i medianplan, c) ländkotor L1-L7 i medianplan, samt d) sakrum i medianplan.

RESULTAT

Dvärgväxt hos ragdoll – beskrivning från rasklubben

Våren 2016 upptäcktes en ärftlig tillväxtrubbning som resulterade i att drabbade kattungar blev dvärgväxta med kort kropp och extremiteter, fick framåttiltade öron samt ett brett huvud med hög panna och breda kinder, kort nos och mörkblåa ögon. Bakbenen har beskrivits som något underutvecklade med små tassar (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b). Pälsen upplevs frissig och ullig på flera av de drabbade kattungarna (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018). Kattungarna har upplevts vara mentalt svaga och ha ett sävligt sätt att föra sig på, vilket ger ett speciellt rörelsemönster. Tillståndet har i nästan alla fall lett till förstoppning på grund av megakolon och död innan 3-4 månaders ålder (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b). Det finns kännedom om ca 50 drabbade ragdollkatter (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Eftersom de har en normal födelsevikt ser man inte vilka kattungar som är dvärgar initialt, utan först vid 2 veckors ålder syns en minskad viktuppgång och lugnare beteende än friska kullsyskon. Vissa kattungar drabbas hårdare än andra och lever endast några veckor. Enstaka undantag finns där drabbade katter levtt ett par år (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a).

Nedärvning

Efter genomgång av stamtavlor har Scandinavian Ragdoll Club kommit fram till att sjukdomen har ett autosomalt recessivt nedärvningsmönster vilket innebär att både modern och fadern bär på sjukdomsanlag. Teoretiskt sett blir ca 25 % av kattungarna i en sådan kull dvärgar, 25 % friska och 50 % bärare av genen, dessa bärare kan potentiellt sett föda dvärgväxta kattungar om de paras med en annan katt som också är bärare av genen (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a). Enligt statistik från 2015-2016 blev 22,5 % av de kullar med sjukdomen på både moderns och faderns sida drabbade av dvärgväxt hos kattungarna (Scandinavian Ragdoll Club, 2017c). Sjukdomen har spårats av Skandinaviska Ragdollklubben bak till en enda honkatt. Honkatten i fråga har varit mycket populär och har avlats på under flera år (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a). Enligt uppgift har flera av de drabbade kattungarna henne så långt som 8-9 generationer bakåt (Scandinavian Ragdoll Club, 2017c), hon finns med både på moderns och faderns sida hos de flesta av de drabbade kattungarna (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a), men även hos nästan hälften av kullarna, som registrerades i SVERAK 2016 varför drabbade katter inte kan slås ut (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b).

Gentester

Drabbade kattungar har enligt uppgift DNA-testats för mucopolysackaridos (MPS) I, VI, VII, VII(2), VII(3) samt en variant av hypotyreos utan att de varit positiva. Inga entydiga avvikande fynd har heller upptäckts vid blodprov avseende hormonerna T4 och TSH (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a).

Behandling

Vissa drabbade kattungar har behandlas med sköldkörtelhormonet levaxin, som vid hypotyreos. Trots behandling har de flesta kattungar dött innan 6 månaders ålder (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a). En av katterna som fått levaxin blev nästan 2,5 år gammal men avled i akut hjärtsvikt (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Fallbeskrivningar

Sammanställning av beskrivning av totalt sju kattungar har gjorts efter att tillgång givits till 4 journalkopior över det senaste besöket (katt A, B, C och D där katt A och B är kullsyskon), obduktionsrapporter från 4 katter (Katt 1, 2, 3 och B där katt 1, 2 och 3 är kullsyskon), röntgenutlåtande från en katt (katt C) samt datortomografiutlåtande från 3 katter (Katt 1, 2, 3). Totalt sett har det funnits material från 7 katter med ett åldersspann på 14 veckor och 2 dagar – 2,5 år. För mer utförlig beskrivning av journaldata se sida 32-35.

Både katt A, B och C har testat negativt för alla varianter av MPS. Katt A och B har även testat negativt för fler DNA-avvikelser (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Anamnes

Sammanställning av de 3 katter vars anamnes fanns tillgänglig i journalkopiorna. Katterna har uppvisat annorlunda gång och upplevts sena i utvecklingen. Man såg även nedsatt medvetenhet samt hosta och andningssvårigheter.

Kliniska fynd

Allmäntillståndet hos de tre undersökta katterna har varierat från lugn till kraftigt påverkat med nedsatt medvetenhet. Hos den minst påverkade katten upplevdes ingen parameter, utöver dvärgväxten, nämnvärt avvikande. Hos övriga katter var andningsljuden förstärkta, slemhinnorna var bleka/cyanotiska och takykardi kunde i vissa fall auskulteras. Reaktion vid bukpalpation varierade från ingen alls till kraftig med vokalisering.

Hormonanalys

Blodprovssvar för T4 och TSH fanns tillgängligt hos två katter, där den ena låg inom referensintervall för fritt T4, totalt T4 samt TSH. Den andra katten hade låga värden på samtliga parametrar.

Röntgen

Röntgen är endast dokumenterad hos en kattunge. Man såg inga uppenbara missbildningar, dock var katten svårbedömd på grund av avföring i området för ländryggen.

Datortomografi

Material fanns tillgängligt från tre kullsyskon som undersökts post mortem.

Alla tre kattungar är undersökta post mortem och hade liknande fynd. Vid undersökningen var de 14 veckor och 2 dagar gamla. Normalt utseende på skalle och nacke. Tyreoidea kunde inte ses, troligtvis på grund av dess ringa storlek. Material av mjukdelstäthet kunde i vissa fall ses i mellanörat hos katterna, detta skulle kunna vara en postmortal förändring. En katt uppvisade vätska i näshåla och nasofarynx som även detta kan bero på postmortala förändringar. Skelettet hade normalt utseende, inklusive tillväxtplattorna, relaterat till deras ålder och skelett. Bakbenen uppvisade en extra första tå, troligtvis normalvariation. I thorax syntes enstaka fissurlinjer som kan bero på iatrogen/ post mortem/ patologisk förändring. En tillplattad bronk syntes hos en av katterna. I gastrointestinalkanalen, främst grovtarmen, sågs ökad mineraltäthet. Mild till måttlig mängd mjukdelstäthet i bukhinnehålan, differentialdiagnos är vätska som kan ha iatrogen (intraperitoneell injektion), patologisk eller normal (normalvariation) orsak.

Obduktion

Fyra katter har obducerats och dessa obduktionsrapporter har genomgåts. I tre av fallen sågs inget onormalt utöver lindrig koprostas. Dessa katter var 14 veckor och två dagar gamla. Även en fem månader gammal katt obducerades, då noterades tecken på akut cirkulatorisk svikt med lungödem och leverstas. Man såg tecken på att förändringen varit intravital och bakomliggande orsak till cirkulatorisk svikt kunde ej fastställas.

Prognos

Tillståndet leder i nästan alla fall till förstoppning på grund av megakolon och död innan 3-4 månaders ålder (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b). Enligt uppgift har behandling med levotyroxin förlängt livet på några katter (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Insamlad information

Journaldata

Katt A

Anamnes: 1 år och 5 månader gammal dvärgväxt ragdollkatt som har behandlats med levaxin. Har utvecklat dyspné under natten, hostade vid något tillfälle under gårdagen, i övrigt normal.

Status vid undersökningstillfället: kraftigt påverkat allmäntillstånd, katten ligger med utsträckt hals på bröstet. Slemhinnorna är bleka och tungan är lindrigt cyanotisk. Vid auskultering av lungor hörs biljud både vid inspir och expir, och katten andas med bukpress. Auskultering av hjärta var utan anmärkning. Buken var mjuk och oöm vid palpation. Blod ses i pälsen vid hakan och framtassar.

Behandling: Katten avlivades (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Katt B, kullbror till katt A

Anamnes: Fem månader gammal katt som kommer in och ut ur medvetlöshet, kan gå ett par steg åt gången men vinglar till och fläker sig. Har varit helt utslagen, är inte responsiv men blir vid medvetande till och från. Katten hittades i detta tillstånd någon timme tidigare av ägaren.

Status vid undersökningstillfället: allmäntillståndet är kraftigt nedsatt och katten verkar ej reagera på det som händer runt omkring. Slemhinnorna är mycket bleka till cyanotiska. Takykardi hörs vid auskultering av hjärta, andningsljuden är förstärkta och rossliga. Katten spänner emot och skriker vid bukpalpation och buken kan ej utvärderas.

Behandling: Katten avlivas men röntgas post mortem.

Röntgenutlåtande: Misstanke kardiomegali men detta bör bekräftas vid obduktion. Inga tecken på megakolon. Skelettet tolkas vara normalt, inga tecken på oproportionerlig dvärgväxt eller metabolisk avvikelse (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Katt C

12 veckor gammal kattunge söker för misstänkt dvärgväxt. Den är DNA-testad för mucopolysaccharidos VI och kan endast vara bärare. Katten uppfattas som stabbig alternativt har den spänd

buk. Den har kort kropp, kort svans och bred skullbas. Bakbenen är underutvecklade och katten stapplar lite med benen och hoppar jämfota. Katten äter fortfarande bara blötmat och dricker inte vatten ur skål, upplevs sen i utvecklingen. Katten har inte problem med förstoppning. Övriga tre kattungar i kullen är normala.

Status vid undersökningstillfället: katten är lugn/trött, slemhinnorna är utan anmärkning och auskultering av hjärta och lungor likaså. Skallen är breddad med mindre öron. Buken är spänd och benen är korta, och katten går väldigt sakta över golvet. Vid palpation över ryggen kan ingen avvikelse kännas, katten visar inte på någon onormal ömhet eller stelhet/instabilitet. Placeringsreflexer finns.

Röntgenutlåtande: Mycket liten kattunge. Inga uppenbara missbildningar kan ses, dock svårbedömd på grund av avföring i området för ländryggen.

Blodprov: utan anmärkning

Fritt T4 23.9 pmol/L (ref: 9,0-33,5)

Totalt T4 37 nmol/L (ref:14-45nmol/l)

TSH 15 mU/l (ref:<30mU/l)

Katten avled av förstoppning strax efter undersökningstillfället, innan vidare undersökningar hann utföras (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Katt D

Katten är idag ca 2,5 år gammal och behandlas med levaxin. Ålder vid provtagningstillfället var ca 3 månader. Endast blodprovssvar tillgängliga.

Klinikens egna labb:

T4 total i profil 7,90 nmol/L (ref 7 – 35)

T4 fritt i profil 7,40 pmol/L (ref 9 - 33,5)

PROVSVAR SLU

Totalt T4 9 nmol /L (ref:14 - 45nmol/l)

TSH 17 mU/l (ref: <30mU/l)

Katt D hade en kullbror med samma kliniska symptom, men som inte visade på några avvikande tyreoidvärden. Brodern avlivades akut vid 4 månaders ålder på grund av svår förstoppning (Björnstjerna, A.-S., Scandinavian Ragdoll Club, pers. medd., 2018).

Obduktionsrapporter

Katt B

Undersökt i 12/9 2016.

Sektionsfynd: subakut lungödem, akut stas i lunga och lever.

Sektionsdiagnos: Akut cirkulatorisk svikt.

Vid obduktionen påvisades tecken på akut cirkulatorisk svikt i form av subakut lungödem och akut stas i levern. Akut stas kan uppkomma som en avlivningsförändring men i lungorna sågs även ett begynnande inflammatoriskt svar med måttlig förekomst av alveolarmakrofager (subakut lungödem), vilket tyder på att förändringen fanns intravitalt. Hjärtats vänstra kammare

upplevdes lindrigt dilaterat men detta är svårtolkat postmortalt och behöver inte vara kliniskt relevant. Hjärtat vägde 14 gram och bedömdes inte som förstorat i relation till kattens storlek. Inga patologiska fynd påvisades vid histologisk undersökning av hjärta, njurar, lever, binjurar, tyreoida, hjärna, hypofys och kolon. Bakomliggande orsak till cirkulatorisk svikt kunde ej fastställas.

Katt 1, katt 2 samt katt 3 (kullsyskon)

Undersökta i 20/10 2017.

Sektionsdiagnos: Negativ sektion.

Inga makroskopiska fynd förelågs, utöver koprostas av lindrig karaktär i distala kolon. Kattungen var proportionerlig och de endokrina organen var makroskopiskt utan anmärkning. Inga strukturella, morfologiska förändringar har kunnat påvisas i hypofys, binjure, tyreoida samt tillväxtzon i distala femur respektive proximala tibia vid histologisk undersökning. Inga inflammatoriska, neoplastiska, degenerativa eller cystiska förändringar har påvisats.

(Personal vid Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, enheten för patologi, pers. medd., 2018).

Bildutlåtande av katt 1-3

Alla tre kattungar är undersökta post mortem och hade liknande fynd. Datortomografi 19/10 – 2017. Katterna blev 14 veckor och 2 dagar gamla.

Huvud och nacke

Inga avvikelser (särskilt vätskefyllda cystliknande hålrum) kunde påvisas i regionen för sella turcica, normal täthet i regionen för hypofysen. Tyreoida kan inte ses, troligtvis på grund av den ringa storleken. Material med mjukdelstäthet ses i mellanörats mediala del i minst ett öra hos samtliga kattungar (katt 1 och 3 på båda sidor, katt 2 endast höger sida), post mortem fynd? Vätska i näshålan och nasofarynx hos katt 3, kan eventuellt vara ett post mortem fynd.

Skelett och strukturer

Normalt utseende på skeletala strukturer, inklusive tillväxtplattorna, beaktat katternas ålder, och vad som finns dokumenterat i litteraturen. Förekomst av tå I på båda bakbenen bedöms som trolig normalvariation.

Thorax

Tymus är befintlig; normalvariation. Enstaka fissurlinjer i katt 2 och 3, iatrogen? Post mortem? Patologiskt? Tillplattad bronk i katt 3.

Abdomen

Material med mineraltäthet i gastrointestinalkanalen, främst grovtarmen. Mild (katt 1 och 3) till måttlig (katt 2) mängd mjukdelstäthet i bukhålan, differentialdiagnos är vätska (iatrogen på grund av intraperitoneell injektion? Normalvariation hos unga djur? Patologiskt ökad? Hos människa har brunt fett starkare HU värden än vitt fett, dock fortfarande negativ HU, därför är det ej sannolikt att den ökade tätheten är brunt fett).

(Mattei, C., Bilddiagnostiska kliniken, Universitetsdjursjukhuset, pers. medd., 2018).

Skeletala mätningar (Tabell 1-9)

Material från de 3 kattungar som genomgått datortomografi (DT) på SLU undersöktes. De uppmätta dimensionerna var likartade hos de tre katterna.

Tabell 3: *Postmortala mätvärden på frambenets ingående ben från datortomografisk undersökning av tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1 vänster sida	Katt 1 höger sida	Katt 2 vänster sida	Katt 2 höger sida	Katt 3 vänster sida	Katt 3 höger sida
Skapula DP	2,63	2,59	2,48	2,55	2,67	2,76
Skapula SP	2,61	2,57	2,53	2,5	2,62	2,68
Humerus DP	4,35	4,29	4,06	4,08	4,32	4,29
Humerus SP	4,35	4,24	4,08	4,04	4,34	4,3
Radius DP	3,65	3,6	3,52	3,52	3,71	3,75
Radius SP	3,65	3,64	3,51	3,52	3,76	3,75
Ulna DP	4,71	4,68	4,53	4,52	4,62	4,74
Ulna SP	4,73	4,68	4,49	4,54	4,7	4,74
Karpus + 3e intermediärbenet DP	0,47	0,48	0,41	0,44	0,44	0,41
Karpus 3e intermediärbenet SP	0,45	0,4	0,42	0,44	0,42	0,39
3e metakarpalbenet DP	1,51	1,5	1,44	1,42	1,47	1,48
3e metakarpalbenet SP	1,53	1,5	1,45	1,41	1,45	1,45
Falang 1 DP	0,85	0,88	0,77	0,73	0,78	0,81
Falang 1 SP	0,83	0,78	0,77	0,72	0,76	0,78
Falang 2 DP	0,64	0,59	0,6	0,56	0,62	0,61
Falang 2 SP	0,61	0,66	0,58	0,57	0,56	0,59

DP = Dorsalplan, SP = sagittalplan.

Tabell 4: *Postmortala mätvärden på skalle och kotpelare från datortomografisk undersökning av tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1	Katt 2	Katt 3
Skalle höjd	3,1	3,2	3,26
Skalle längd	4,76	4,79	5,23
Längd skalle + nos	5,61	5,62	5,97
Noslängd	1,06	1,13	1,2
Kraniets area i cm ²	10,76	11,69	11,69
Kotor C1-C7	3,72	3,33	3,61
Kotor T1-T13	6,98	6,4	6,71
Kotor L1-L7	5,76	5,5	5,88
Sakrum	1,4	1,28	1,36

Tabell 5: *Postmortala mätvärden på bakbenets ingående ben från datortomografisk undersökning av tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1	Katt 1	Katt 2	Katt 2	Katt 3	Katt 3
	vänster	höger sida	vänster	höger sida	vänster	höger sida
	sida		sida		sida	
Pelvis DP (iliumvinge - ischium)	3,48	3,4	3,2	3,18	3,3	3,41
pelvis SP (iliumvinge – ischium)	3,52	3,45	3,25	3,27	3,39	3,4
Femur DP	4,56	4,56	4,3	4,21	4,45	4,44
Femur SP	4,57	4,52	4,34	4,27	4,45	4,53
Tibia DP	4,72	4,65	4,44	4,43	4,78	4,78
Tibia SP	4,69	4,53	4,42	4,42	4,71	4,76
Fibula DP	4,31	4,3	4,08	4,01	4	4,05
Fibula SP	4,24	4,29	4,08	3,85	4,05	4,13
Tarsus DP (calcaneus – 4e tarsalbenet)	1,95	1,9	1,81	1,79	1,91	1,89
Tarsus SP (calcaneus – 4e tarsalbenet)	1,96	1,95	1,79	1,77	1,87	1,89
3e metatarsalbenet DP	1,94	1,97	1,91	1,9	2,02	2,04
3e metatarsalbenet SP	1,96	1,94	1,89	1,88	1,98	2,01
Falang 1 DP	0,76	0,8	0,77	0,72	0,85	0,78
Falang 1 SP	0,72	0,76	0,76	0,78	0,81	0,75
Falang 2 DP	0,52	0,51	0,51	0,5	0,58	0,57
Falang 2 SP	0,51	0,51	0,54	0,49	0,54	0,59

DP = dorsalplan, SP = sagittalplan.

Tabell 6: *Genomsnittliga värden från postmortala datortomografimätningar på frambenets ingående ben, samt summerad totallängd från tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1 vänster sida	Katt 1 höger sida	Katt 2 vänster sida	Katt 2 höger sida	Katt 3 vänster sida	Katt 3 höger sida
Skapula	2,62	2,58	2,51	2,53	2,65	2,72
Humerus	4,35	4,27	4,07	4,06	4,33	4,3
Radius	3,65	3,62	3,52	3,52	3,74	3,75
Ulna	4,72	4,68	4,51	4,53	4,66	4,74
Karpus + 3rd intermediate bone	0,46	0,44	0,42	0,44	0,43	0,4
3e metakarpalbenet	1,52	1,5	1,45	1,42	1,46	1,47
Falang 1	0,84	0,83	0,77	0,73	0,77	0,8
Falang 2	0,63	0,63	0,59	0,57	0,59	0,6
Total längd framben (ulna exkluderad)	14,07	13,87	13,33	13,27	13,97	14,04

Tabell 7: *Genomsnittliga värden från postmortala datortomografimätningar på skalle och kotpelare från tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1	Katt 2	Katt 3
Skalle höjd	3,1	3,2	3,26
Skalle längd	4,76	4,79	5,23
Längd skalle + nos	5,61	5,62	5,97
Noslängd	1,06	1,13	1,2
Kraniets area i cm ²	10,76	11,69	11,63
Kotor C1-C7	3,72	3,33	3,61
Kotor T1-T13	6,98	6,4	6,71
Kotor L1-L7	5,76	5,5	5,88
Sakrum	1,4	1,28	1,36
Total längd kotor C+T+L+S	17,86	16,51	17,56
Total längd nos – sakrum	23,47	22,13	23,53

Tabell 8: *Genomsnittliga värden från postmortala datortomografimätningar på bakbenets ingående ben, samt summerad totallängd från tre 14 veckor gamla kattungar, värden angivna i cm*

	Katt 1 vänster sida	Katt 1 höger sida	Katt 2 vänster sida	Katt 2 höger sida	Katt 3 vänster sida	Katt 3 höger sida
Pelvis	3,5	3,43	3,23	3,23	3,35	3,41
Femur	4,57	4,54	4,32	4,24	4,45	4,49
Tibia	4,71	4,59	4,43	4,43	4,75	4,77
Fibula	4,28	4,3	4,08	3,93	4,03	4,09
Tarsus	1,96	1,93	1,8	1,78	1,89	1,89
3e metatarsalbenet	1,95	1,96	1,9	1,89	2	2,03
Falang 1	0,74	0,78	0,77	0,75	0,83	0,77
Falang 2	0,52	0,51	0,53	0,5	0,56	0,58
Total längd bakben (fibula exkluderad)	17,95	17,74	16,98	16,82	17,83	17,94

Tabell 9: *Genomsnittliga värden från postmortala datortomografimätningar från tre 14 veckor gamla kattungar på framben samt bakben i förhållande till kroppen, värden angivna i cm*

	Katt 1	Katt 2	Katt 3
Medellängd framben	13,97	13,3	14
$K_{vot} \frac{\text{medellängd framben}}{\text{total längd kotor C+T+L+S}}$	0,782	0,806	0,797
$K_{vot} \frac{\text{medellängd framben}}{\text{total längd nos-sakrum}}$	0,595	0,601	0,595
Medellängd bakben	17,85	16,9	17,89
$K_{vot} \frac{\text{medellängd bakben}}{\text{total längd kotor C+T+L+S}}$	0,999	1,024	1,019
$K_{vot} \frac{\text{medellängd bakben}}{\text{total längd nos-sakrum}}$	0,761	0,764	0,760

Likheter mellan de olika tillstånden

På rasklubbens hemsida finns videos av drabbade ragdollkatter. På filmklippen ser man små kattungar med stort huvud och små öron. Benen är korta och bakbenen upplevs något underutvecklade. Kattungarna är hypoaktiva och leker inte lika mycket som kullsyskonen gör. De reagerar på kattleksaker som läggs framför dem, men leker inte nämnvärt med dem. De har alla en specifik vaggande gångstil. Kattungarna upplevs mentalt svaga och sävliga (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a).

Likheter och skillnader i egenskaper mellan de olika sjukdomstillstånd som tagits upp i litteraturstudien och de dvärgväxta ragdollkatterna finns sammanställda i Tabell 10.

Tabell 10: *Egenskaper hos dvärgväxta ragdollkatter jämfört med egenskaper hos individer med Hirschsprungssjukdom, Downs syndrom, Smith-Lemli-Opitz, G_{MI}-gangliosidos samt hypotyreos*

		Dvärg- växt hos Ragdoll	Hirsch- sprungs sjukdom	Downs syndrom	Smith- Lemli- Opitz	G _{MI} - ganglio- sidos	Hypo- tyreos
Art		Katt	Människa	Människa	Människa	Flertalet, inklusive katt	Flertalet, inklusive katt
Exteriör							
	Liten till växten	X			X	X	X
	Korta ben och kort axialt skelett	X					X
	Avvikande huvudform/ ansiktsdrag	X		X	X	X	X
Funktion – kliniska tecken							
	Mental påverkan	X		X	X	X	X
	Ändrad gångstil	X				X	
	Förstopning, abdominell expansion	X	X				X
	Kräkningar		X		X		
Inre organ							
	Gastro-intestinala störningar		X	X			
	Cardio-vaskulära missbildningar			X			

DISKUSSION

Dvärgväxt i kombination med mental påverkan och förstoppning verkar vara ett helt nytt ärftligt tillstånd som uppträtt inom ragdollrasen. Tillståndet verkar nedärvas med autosomalt recessivt mönster. Under några år föddes många kattungar med dvärgväxt men problemet har enligt uppgift minskat genom att man infört avelsmässiga åtgärder där man undviker att kombinera individer med en misstänkt "stammoder" i stamtavlan. Vissa katter har uppvisat låga sköldkörtelhormonvärden och svarat på behandling med sköldkörtelhormon, men vilken typ av rubbning det rör sig om är fortfarande okänt. Drabbade dvärgkatter har ett karakteristiskt utseende och beteende, och syftet med detta arbete har varit att undersöka möjliga kopplingar till sjukdomar som ger liknande klinisk bild. De tillstånd som valts att undersöka kommer framför allt från humansidan, då de har en mer utbredd informationsbas av tillstånd som inte behandlas lika ofta hos djur.

I samarbete med medarbetare på bilddiagnostiska kliniken, Universitetsdjursjukhuset, utfördes mätningar på skelettet från datortomografibilder på tre 14 veckor gamla kattungar som avlivats till följd av dvärgväxt. Vid denna undersökning kunde man utesluta flertalet tillstånd som beror på missbildningar, exempelvis hydrocefalus. Inte heller kunde tydliga skeletala avvikelser påvisas, vilket gör att tillväxtrubbningar som involverar benutveckling (Côté, 2015; Gough & Murphy, 2015) kan uteslutas. Vid översiktlig utvärdering av datortomografibilderna får man intryck av att kattungarna är symmetriska. För att mer objektivt kunna beskriva storlek och proportioner utfördes mätningar på skalle, axiella skelett och rörben. De upptagna måtten ger en deskriptiv bild av storlek och proportioner. I det ideala fallet skulle även friska ragdollkattungar i samma ålder som de som genomgått datortomografisk undersökning, genomgå datortomografi för att jämföra med de dvärgväxta. Utan kattungar av samma ålder och samma ras, som då skulle fungera som kontroller, kan vi inte säga exakt hur annorlunda de drabbade katterna är från de friska. Men för att utföra en datortomografi på en frisk individ krävs etiskt tillstånd i och med att man inför undersökningen behöver ge sedering/narkos och individen utsätts för en kraftig dos röntgenstrålning.

Storleken på skelettdelarna var likartade hos samtliga 3 kattungar. Förhållandet mellan ben och kropp var mycket likartad. En större skillnad sågs i kvoterna avseende extremiteterna och kotpelarens längd. Den katt som hade kortast uppmätt kotpelare, katt 2, hade även störst längd på nos+skalle i förhållande till sina mått för C+T+L+S, och katt 1, som hade längst uppmätt kotpelare, hade kortast nos+skalle i förhållande till sina mått för C+T+L+S. Detta gjorde att skillnaderna mellan katternas totala längd nos-sakrum var mer lika än katternas totala längd kotpelare C+T+L+S. Med tanke på det ringa material som finns tillgängligt för undersökning är det svårt att dra några slutsatser av detta annat än att det fanns viss variation mellan de tre kullsyskonen, men att de i stor utsträckning liknade varandra. Fler dvärgkatter skulle behöva och undersökas mot lika gamla individer utan tillväxtrubbning.

Förstoppningen som katterna drabbats av kan ha flera etiologier, den jag valde att fokusera på var ifall det skett en rubbning i det enteriska nervsystemet, vilket förändrar motiliteten i tarmen. Det kan även ske en nedsättning av motiliteten vid hypotyreos, ett tillstånd som har många likheter med katternas tillstånd. Förstoppning kan även bero på andra saker så som förslagsvis obstruktion eller missbildningar, dock har man inte sett tecken på detta vid obduktion av kattungarna.

De hormonella analyser som finns tillgängliga kommer från endast två katter och det är därför svårt att dra några slutsatser från dem. Den ena katten låg normalt i fritt T4, totalt T4 samt TSH. Den andra katten låg normalt vid en första analys på kliniken av totalt T4, men fritt T4 var lågt. Vid analys på SLU låg katten lågt i totalt T4, TSH var normal. Med tanke på de varierande värdena och det faktum att det endast är 2 katter vars blodprover fanns tillgängliga så hade det varit önskvärt med fler blodprover, på fler individer, för att kunna dra några slutsatser.

Vid tillväxtrubbningar är tyreoida intressant att undersöka och det finns vissa likheter mellan hypotyreos och kattungarnas tillstånd. Förutom att tillväxten stannar av kan en viss mental nedsatthet märkas av. En annan intressant faktor är att hypotyreoida kattungar som inte får behandling dör vid ca 16 veckors ålder (Gunn-Moore, 2005). Därför var det förvånande att inga makroskopiska eller histologiska förändringar kunde påvisas varken i sköldkörteln eller i hypofysen, som reglerar sköldkörtelns aktivitet. Vidare undersökningar rörande tyreoida är önskvärt på drabbade ragdollkattungar.

Varianter på Hirschsprungs sjukdom verkar förekomma, och fallbeskrivningen från 1988 där 3 barn beskrivs verkar ha en form som är mer lik ragdollkatterna än ordinarie form (Al-Gazali *et al.*, 1988). År 2010 beskrevs fynd hos en 11 veckor gammal kattunge som kan liknas vid Hirschsprungs sjukdom (Roe *et al.*, 2010). Hirschsprungs sjukdom i sig har inte så många likheter med katterna som vissa andra tillstånd (Tabell 3), men då den inte sällan uppträder ihop med Downs syndrom, som liknar dvärgkatterna på andra sätt, så blir kombinationen av dessa två tillstånd värda att undersöka.

För att diagnosticera Hirschsprungs sjukdom föreslog Kapur (1999) att biopsier bör tas >2 cm proximalt om linea pectinata. Detta är en anatomisk hållpunkt som finns på människor och som inte verkar vara beskriven hos djur. Linea pectinata delar upp analens distala tredjedel från de två proximala och har således en placering i analkanalen.

Enteriska nervsystemet består hos katt av 2 plexus som sitter i tarmväggen. Parasimpatiska och sympatiska nervfibrer länkar ihop det enteriska nervsystemet med det centrala nervsystemet (Sjaastad *et al.*, 2010). Enteriska nervsystemet finns i gastrointestinalkanalens vägg, från esofagus till anus (Kleinschmidt *et al.*, 2011). I terminala rektum var nervplexus oregelbundet utspridd. Ganglia sågs i nivå med den interna analsfinktern. I de distala 5-20 % av kolons totala längd, ovan analöppningen, sågs ett plexus med oregelbundet utspridda nerver i varierande storlek, med få och små ganglier (Christensen *et al.*, 1984)

I en studie gjord av Holmes (1961) undersöktes material från fem djurslag (däribland katt) samt människa. Författaren beskriver analkanalens histologiska uppdelning på liknande sätt som beskrivits av Kapur (1999). Då det inte alltid är klart vilket djurslag författaren avser är det oklart om den beskrivna anatomin gäller för samtliga djurslag. I analkanalen kan det myenteriska plexus följas distalt ner till linea pectinata, vartefter ganglier är mer sparsamt utspridda. Typ 1 ganglionceller kan följas ner till linea pectinata och ses inte under denna anatomiska hållpunkt. Från detta submukosala plexus utgår somliga fibrer som går ytligt och förlorar sina myelinlager. Dessa ansluter till subepiteliala plexus som i sin tur ger upphov till fritt slutande intercellulära, interepiteliala fibrer. De sensoriska nervändarna i analkanalen kan klassificeras i 3 olika typer; fria nervändar, nervändar i relation till hårstrån och inkapslade ändar. Fria nervändar finns i de distala 2 zonerna av analen. Enligt ovanstående information om innervationen av analkanalen verkar det som att innervationen distalt kan bli oregelbunden, och

för att försäkra sig bör prover för undersökning av neurologisk innervation på katt följa samma principer som för människa.

Ihop med Downs syndrom följer inte sällan en del följdproblem. I en svensk studie hade 47,5 % av barnen med Downs syndrom medfödda hjärtfel och 7,3 % hade missbildningar i magtarmkanal (Frid *et al.*, 1999). Med tanke på att en av de dvärgar som behandlats med levaxin dog i akut hjärtsvikt vid 2,5 års ålder är detta extra intressant. Att drabbade katter har problem med magtarm-kanalen är uppenbart, och det är möjligt att även ytterligare inre organ är påverkade.

Sjukdomen SLOS ger visserligen tillväxthämning och mental nedsättning, men ofta följer en rad ytterligare missbildningar och karaktärsdrag, som inte stämmer in på ragdollkatterna. Därför valde jag att inte gå vidare med undersökningar rörande SLOS.

Individer drabbade av G_{M1} -gangliosidos får motoriska och neurologiska problem, men till skillnad från ragdollkatterna som upplevs hypoaktiva/långsamma så får katter som drabbas av G_{M1} -gangliosidos skakningar och okoordinerade rörelser. Skakningar och ataxi utvecklas ofta progressivt. Dvärgväxt uppträdde inte heller alltid. Med tanke på detta så valde jag att inte heller undersöka G_{M1} -gangliosidos vidare utan fokusera på övriga tillstånd. En intressant upptäckt bland de publicerade fallen av G_{M1} -gangliosidos hos katt är att blandraskatter haft mer uttalade kliniska tecken är de siameskatter som finns beskrivna. Hos siameskatterna fanns en mutation på $GLB1$ -genen, detta stämde även överens hos de undersökta katterna. På blandraskatterna verkar det inte vara klarlagt var mutationen ligger och det kan alltså röra sig om olika varianter, vilket skulle kunna förklara de olika presentationerna av sjukdomen hos blandraskatter respektive raskatter. Dock är de publicerade fallen få i antal vilket kan leda läsare till förhastade slutsatser. En av studierna om G_{M1} -gangliosidos rör hundrasen Engelsk springer spaniel, därför har den termen varit med som sökord vid datainsamlingen.

En begränsning jag stött på är att det inte finns någon tidigare forskning på ragdollkatternas dvärgväxt ännu. Förutom de beskrivningar av exteriör, beteende och arv som publicerats av Scandinavian Ragdoll Club utgör detta arbete den första beskrivningen av tillståndet inom veterinärmedicin. Detta har naturligtvis begränsat datainsamling och det lämnar många dörrar öppna. Den informationen som finns tillgänglig idag kommer från Scandinavian Ragdoll Club och är beroende av att djurägare till dvärgväxta katter skickar in information. Av dessa har en handfull djurägare valt att bidra med material som använts i denna studie. Ett önskemål hade naturligtvis varit att få in allt material och all information, men i dagsläget finns inte den möjligheten, vilket gör att vi har ett litet material och med det blir det svårare att formulera en sanningsenlig bild av tillståndet.

I detta arbete har framförallt dvärgkatternas skeletala dimensioner undersökts och beskrivits i detalj och en litteraturstudie gjorts över liknande tillstånd på andra djurslag. I framtiden kan man komplettera med exempelvis:

- Fortsatta undersökningar för att utvärdera tyreoidas funktion vidare.
- Mäta TSH för att se om hypofysen fungerar normalt.
- Mäta GH, ihop med TSH, för att se om det kan finnas tecken på central hypotyreos.
- Kromosomanalys – detta för att se om katterna har en korrekt uppsättning kromosomer eller om det föreligger exempelvis trisomi.

- Undersökning av material från avlidna kattungar – makroskopisk undersökning av tarmen, mikroskopisk undersökning av biopsier från distala kolon och/eller rektum för att kunna utvärdera den histologiska cellbilden.

Sammanfattningsvis så ses inga tydliga makroskopiska eller histologiska avvikelser hos dvärgkatterna annat än förstoppning och att de är små. Inga skeletala avvikelser har kunnat påvisas. Sköldkörteln är fortsatt ett intressant organ att undersöka när det gäller ragdollkatternas problematik. Framtida studier behöver mer material både från friska ragdollkatter och ragdollkatter som drabbats av dvärgväxt. En förhoppning från författaren är att insamlad data i detta arbete kan komma att användas till vidare forskning inom området.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Introduktion

Våren 2016 började ett nytt hälsoproblem uppmärksammas inom ragdollrasen. Det föddes en ökad frekvens kattungar som inte växte som sina kullsyskon och som visade tecken på mental påverkan. De flesta kattungar dog inom 3-4 månaders ålder på grund av förstörd ändtarm och förstoppning (Scandinavian Ragdoll Club, 2017b). Efter genomgång av stamtavlor framkom att tillståndet drabbar båda könen lika mycket, och att nedärvningen är s.k. recessiv, dvs. att anlagen inte träder fram om det finns ett dominant anlag från en av föräldrarna. Om båda föräldrar har det recessiva anlaget så kan det uttryckas på avkomman. Scandinavian Ragdoll Club hittade en gemensam "stammoder" (Scandinavian Ragdoll Club, 2017a).

Målet med det här examensarbetet är att beskriva tillväxtstörningen hos ragdollkattungarna, i hur den yttrar sig kliniskt med resultat från undersökningar, samt att söka tillväxtstörningar i andra raser/djurslag som liknar den som ses hos ragdollkattungarna.

Litteraturöversikt

Tillväxtrubbningar hos människa

På människa finns över 200 typer av kortväxthet (Grahn, 2013). Beroende på vilket organsystem som drabbas så uttrycks sjukdomen på olika vis. Då ett gemensamt karaktärsdrag hos de drabbade katterna har varit mental påverkan och förstoppning, har litteraturgenomgången fokuserats på tillväxtrubbningar som ger även dessa förändringar.

Kongenital hypotyreos

Kongenital hypotyreos innebär att individen producerar för lite sköldkörtelhormon. Det är en medfödd sjukdom som drabbar 1/3000-4000 levande födda människor i världen. Det kan delas in i former som leder till fel i tillväxten av sköldkörteln eller fel i hormonbildningen som sköldkörteln gör. Om tillståndet inte behandlas under de första levnadsåren leder det till tillväxthämning och bestående intellektuell nedsättning.

Hirschsprungs sjukdom

Hirschsprungs sjukdom är en missbildning som uppstår innan födsel. Sjukdomen innebär att patienterna saknar en viss typ av nervceller i vissa delar av tarmkanalen. Tillståndet drabbar ca 1/5000 av levande födda människor (Ikeda & Goto, 1984; Bottani *et al.*, 1991; Kapur, 1999; Amiel & Lyonnet, 2001; Benailly *et al.*, 2003). Man har sett tillstånd på katt som beter sig som denna sjukdom hos människor, vilket tyder på att den förekommer även på djur (Roe *et al.*, 2010). Patienter med denna sjukdom har ofta förstoppning, kräkningar, utspänd mage samt att de kan drabbas av bakterieinfektioner i tarmarna (Amiel & Lyonnet, 2001).

Downs syndrom

Downs syndrom är den vanligaste formen av intellektuellt handikapp hos människa. Det är ca 1/500-1000 människor som har detta syndrom. Ihop med tillståndet följer ofta diverse missbildningar, främst i hjärta (47,5 % av patienterna) och mag- tarmkanalen (7,3 % av patienterna) (Frid *et al.*, 1999). Man har sett ett syndrom på möss som liknar den mänskiga Downs syndrom. Dessa möss får krökt rygg, kort tjock nacke, litet huvud, kort nos och öppna ögonlock. Invändigt kunde man se hjärtfel (Epstein *et al.*, 1985).

Smith-Lemli-Opitz syndrom

Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLOS) är en medfödd missbildning som drabbar båda könen lika ofta. Nedärvningen är recessiv, vilket innebär att anlaget inte uttrycks om ett dominant anlag ärvs ner från en av föräldrarna. Patienter med detta tillstånd kan ha varierande symptom, från endast milt nedsatt IQ till missbildningar i nästan alla organsystem (Amiel & Lyonnet, 2001). Hur många som drabbas varierar i olika länder, men sammanfattat så drabbas mellan 1/10 000-60 000 i världen (Nowaczyk & Waye, 2001).

Tillväxtrubbningar hos katt och hund

Tillväxtrubbningar hos djur har, liksom på människa, en uppsjö av orsaker. Jag har valt att undersöka varianter av hypotyreos samt ett tillstånd som leder till neurologiska och motoriska problem (G_{M1} -gangliosidos).

G_{M1} -gangliosidos

G_{M1} -gangliosidos är en dödlig sjukdom som beror på en genmutation, som gör att specifika molekyler lagras upp i en viss del av kroppens celler (Uddin *et al.*, 2012). Sjukdomen finns både hos människor och djur (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974; Barker *et al.*, 1986; Alroy *et al.*, 1992). Drabbade katter dör i förtid och blir ca ett år gamla (Uddin *et al.*, 2012). Nedärvningen är recessiv och kan alltså "köras över" om ett dominant anlag ärvs ner från en förälder. Både hanar och honor drabbas i lika stor utsträckning (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974). Drabbade katter kan börja med att uppvisa skakningar i höft och huvud, som sedan blir värre och värre tills katten inte kan använda benen och alltså inte kan gå. Detta brukar börja visa sig när katten är 2-6 månader gammal (Baker *et al.*, 1971; Baker & Lindsey, 1974; Uddin *et al.*, 2012). I vissa fall kan katterna även drabbas av missbildningar i inre organ (Barker *et al.*, 1986). Även hundar kan drabbas, och hos rasen engelsk springer spaniel såg man dvärgväxt och annorlunda huvudform ihop med sjukdomen (Alroy *et al.*, 1992).

Hypotyreos

Hypotyreos innebär att sköldkörteln, *tyreoidea*, har en nedsatt funktion. Sköldkörteln är ett organ som producerar hormonen L-tyroxin (T4) och L-triiodotyroxin (T3). Hormonen består till stora delar av jod (Rijnberk & Kooistra, 2010). Sköldkörtelns funktion styrs främst av TSH (tyreoidea-stimulerande hormon, tyreotropin), som utsöndras av främre hypofysen (Rijnberk & Kooistra, 2010). TSH regleras i sin tur av TRH (tyreotropin releasing hormone) som utsöndras från hypotalamus (Rijnberk & Kooistra, 2010; Forsberg *et al.* 2013).

En viktig effekt av sköldkörtelns hormon är att stimulera energiproduktionen i cellerna, som är nödvändig för normal tillväxt och funktion av vävnader. Tidigt i livet är sköldkörtelns hormon nödvändigt för tillväxt och utveckling av alla vävnader, däribland skelett och mental utveckling (Rijnberk & Kooistra, 2010). Klassiska tecken hos djur med nedsatt funktion på sköldkörteln är viktuppgång, trötthet och dålig matlust. Pälsen kan bli matt och katten kan få svårt att hålla värmen (Nelson, 2014). Katter med nedsatt funktion på sköldkörteln är ofta kroniskt förstoppade p.g.a. nedsatta tarmrörelser (Szabo & Wells, 2007).

Material och metod

All elektronisk litteratursökning har skett i google scholar. För information om nedärvning och hur katternas problem visat sig i hemmiljö har Scandinavian Ragdoll Club kontaktats. Klubben förmedlade även djurägare som haft/har dvärgväxta katter som delgivit journalanteckningar.

Information har även samlats från obduktionsjournaler och utlåtanden och datortomografiundersökning av kattungar som avlivats p.g.a. dvärgväxt, som ingår i ett forskningsprojekt om tillväxtrubbning hos ragdoll katter vid Sveriges Lantbruksuniversitet. För att beskriva kattungarnas proportioner gjordes, utöver den ordinarie bilddiagnostiska undersökningen, ingående mätningar av kattungarnas skelett; skalle, ryggrad samt av de ingående benen i fram- och bakben.

Resultat

Vid sammanställning av journaldata från de drabbade kattungarna så ser man att djurägare vid ett första veterinärbesök uppgav att kattungen upplevdes långsam i utvecklingen och hade annorlunda gångstil. Vissa djurägare upplevde att kattungarna hade nedsatt medvetande. Av de blodprovssvar som fanns tillgängliga ses inga avvikelser som passar in på samtliga katter. På röntgenundersökning sågs inga avvikelser, och inte heller vid datortomografisk undersökning kunde påtagliga avvikelser ses utöver förstoppning, förutom hos en katt som visade tecken på hjärtsvikt. Skelett och leder såg normala ut. Vid obduktion av drabbade katter såg sköldkörtel och hypofys (som är med i reglering av sköldkörtelfunktionen) normala ut. Mätningar på tre 14 veckor gamla katters skelett gjordes från datortomografibilder. Alla tre hade liknande värden och de upplevdes symmetriska i sin dvärgväxt.

Diskussion

Dvärgväxt i kombination med mental påverkan och förstoppning verkar vara ett helt nytt ärftligt tillstånd som uppträtt inom ragdollrasen. Vid datortomografimätningarna som utfördes på SLU kunde flera tillstånd som beror på missbildningar uteslutas. För att kunna göra jämförande mätningar för att jämföra de drabbade kattungarna med friska krävs liknande undersökningar på ragdollkattungar i samma ålder. Storleken på skelettdelarna var likartade hos samtliga tre kattungar. Förhållandet mellan ben och kropp var mycket likartad. Det är önskvärt med fler mätningar på drabbade kattungar för att se om värdena gäller även ett större antal kattungar. Förstoppningen som katterna drabbats av kan ha flera etiologier, men i detta arbete har fokus legat på nedsatt tarmmotorik. Det kan även ske en nedsättning av tarmrörelserna vid nedsatt funktion på sköldkörteln. Förstoppning kan även bero på andra saker så som förslagsvis obstruktion eller missbildningar, dock har man inte sett tecken på detta vid undersökning av kattungarna i denna studie. De analyser av sköldkörtelhormon som utförts har i vissa fall varit låga, andra fall normala. Sköldkörteln ser även normal ut vid obduktion, även när man tittar på cellerna i mikroskop. Sköldkörtelfunktion är intressant att undersöka vid dvärgväxt. Ragdollkatterna har många likheter med hur patienter med nedsatt funktion på sköldkörteln ser ut, men det har så långt inte gått att påvisa avvikelser som kan bekräfta det. Det finns flera sätt som sköldkörtelfunktionen kan vara påverkad på funktionsmässigt utan att det syns, som kan undersökas vidare.

REFERENSER

- Al-Gazali, L., Donnai, D. & Mueller, R. (1988). Hirschsprung's disease, hypoplastic nails, and minor dysmorphic features: a distinct autosomal recessive syndrome? *Journal of Medical Genetics*, 25, pp 758-761.
- Alroy, J., Orgad, U., DeGasperi, R., Richard, R., Warren, C.D., Knowles, K., Thalhammer, J.G. & Raghavan, S.S. (1992). Canine GM₁-gangliosidosis. A clinical, morphologic, histochemical, and biochemical comparison of two different models. *American Journal of Pathology*, 140(3), pp 675-689.
- Amiel, J. & Lyonnet, S. (2001). Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *Journal of Medical Genetics*, 38, pp 729-739.
- Baker, H. & Lindsey, J. (1974). Animal model: Feline GM₁ gangliosidosis. *The American Journal of Pathology*, 74, pp 649-52.
- Baker, H., Lindsey, J., McKhann, G. & Farrell, D. (1971). Neuronal GM₁ gangliosidosis in a siamese cat with β -galactosidase deficiency. *Science*, 174(4011), pp 838-839.
- Barker, C., Blakemore, W., Dell, A., Palmer, A., Tiller, P. & Winchester, B. (1986). GM₁ gangliosidosis (type I) in a cat. *The Biochemical Journal*, 235, pp 151-158.
- Benailly, H., Lapierre, J-M., Laudier, B., Amiel, J., Attié, T., DeBlois, M., Vekemans, M. & Romana, S. (2003). PMX2B, a new candidate gene for Hirschsprung's disease. *Clinical Genetics*, 64, pp 204-209.
- Bottani, A., Xie, Y., Binkert, F. & Schinzel, A. (1991). A case of Hirschsprung disease with a chromosome 13 microdeletion, del(13)(q32.3q33.2): potential mapping of one disease locus. *Human Genetics*, 87, pp 748-750.
- Côté, E. (2015). *Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats*. Third edition. Saint Louis, Missouri: Elsevier.
- Christensen, J., Stiles, M., Rick, G. & Sutherland, J. (1984). Comparative anatomy of the myenteric plexus of the distal colon in eight mammals. *Gastroenterology*, 86, pp 706-713.
- DeBarber, A.E., Eroglu, Y., Merkens, L.S., Pappu, A.S. & Steiner, R.D. (2011). Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 13(24), pp 1-19.
- Encyclopedia (2018). *Dwarfism*. Encyclopedia. <https://www.encyclopedia.com/medicine/diseases-and-conditions/pathology/dwarfism#1G23447200202> (Hämtad 2018-10-11).
- Epstein, C., Cox, D. & Epstein, L. (1985). Mouse trisomy 16: An animal model of human trisomy 21 (Down Syndrome). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 450, pp 157-168.
- Forsberg, M. & Öberg, J. (2013). Tyreoidea. I: Hillström, A., Jones, B., Ström Holst, B., Strage, E., Tveten, H., Lilliehöök, I. & Falkenö, U. (red), *Kompendium i klinisk kemi*, Uppsala: Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, pp 105-112.
- Freeman, S., Torfs, C., Romitti, P., Royle, M., Druschel, C., Hobbs, C. & Sherman, S. (2009). Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: A report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clinical Genetics*, 75, pp 180-184.
- Frid, C., Drott, P., Lundell, B., Rasmussen, F. & Annerén, G. (1999). Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *Journal of Intellectual Disability Research*, 43(3), pp 234-241.
- Godbole, K. (2004). The many faces of Hirschsprung's disease. *Indian Pediatrics*, 41(11), pp 1115-1123.

- Gough, A. & Murphy, K. (2015). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. Second edition. West Sussex: Wiley Blackwell.
- Grahn, R. (2013). Dwarfism. I: Brenner, S & Miller, J. (red), *Brenner's Encyclopedia of Genetics. Second Edition*. London: Academic Press, pp. 434.
- Gunn-Moore, G. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 35, pp 179-181.
- Holmes, A.M. (1961). Observations on the intrinsic innervation of the rectum and anal canal. *Journal of anatomy*, 95(Pt 3), pp 416-22.
- Horton, W., Hall, J. & Hecht, J. (2007). Achondroplasia. *Lancet*, 307, pp 162-172.
- Huang, Z., Sun, Y., Fan, Y., Wang, L., Liu, H., Gong, Z., Wang, J., Yan, H., Wang, Y., Hu, G., Wang, R., Ye, J., Han, L., Qiu, W., Zhang, H., Liang, L., Yang, Y., Dauber, A., Yu, Y. & Gu, X. (2018). Genetic evaluation of 114 Chinese short stature children in the next generation era: a single center study. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49, pp 295-305.
- Ikeda, K. & Goto, S. (1984). Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in Japan, an analysis of 1628 patients. *Annals of Surgery*, 199(4), pp 400-405.
- Kapur, R.P. (1999). Hirschsprung disease and other enteric dysganglionoses. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 36(3), pp 225-273.
- Kleinschmidt, S., Nolte, I. & Hewicker - Trautwein, M. (2011). Structural and functional components of the feline enteric nervous system. *Anatomia Histologia Embryologia* 40, pp 450-456.
- La Perle, K. (2012). Endocrine system. I: Zacchary, J.F. & McGavin, M.D. (red), *Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5th ed.* St Louis, Missouri: Elsevier, pp 660-697.
- Nelson, R. (2014). Disorders of the thyroid gland. I: Nelson, R. & Couto, C. (red), *Small animal internal medicine*. Fifth edition. St Louis, Missouri: Elsevier, pp 740-776.
- Menezes, M. & Puri, P. (2005). Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Journal of Pediatric surgery*, 40, pp 810-812.
- Moore, S. & Johnson, A. (1998). Hirschsprung's disease: genetic and functional associations of Down's and Waardenburg syndromes. *Seminars in Pediatric Surgery*, 7(3), pp 156-161.
- Nowaczyk M.J.M. & Waye J.S. (2001). The Smith-Lemli-Opitz syndrome: a novel metabolic way of understanding developmental biology, embryogenesis, and dysmorphology. *Clinical Genetics*, 59, pp 375-386.
- Rijnberk, A. & Kooistra, H. (2010). Thyroids. I: Rijnberk, A. & Kooistra, H. (red), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Second edition. Tyskland: Schlütersche, pp 55-91.
- Roe, K., Syme, H. & Brooks, H. (2010). Congenital large intestinal hypoganglionosis in a domestic shorthair kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, pp 418-420.
- Scandinavian Ragdoll Club, (2017a). *Dvärgväxt hos ragdoll*. Scandinavian Ragdoll Club. <http://www.scandinavianragdoll.com/halsa/dvargvaxt-hos-ragdoll/> (Hämtad 2018-09-03).
- Scandinavian Ragdoll Club, (2017b). *Dvärgväxt hos Ragdoll. Våra katter*, 5-2017, pp 30-33.
- Scandinavian Ragdoll Club, (2017c). *Uppdatering gällande dvärgväxtproblematiken*. Scandinavian Ragdoll Club. <http://www.scandinavianragdoll.com/halsa/dvargvaxt-hos-ragdoll/dvargvaxt-juni17/> (Hämtad 2018-09-03).
- Scandinavian Ragdoll Club, (n.d.). *Om klubben*. Scandinavian Ragdoll Club <http://www.scandinavianragdoll.com/klubben/om-klubben/> (Hämtad 2018-11-14)

- Sjaastad, Ø., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. Second edition. Oslo; Scandinavian Veterinary Press.
- Sumarsono, S.H., Wilson, T.J., Tymms, M.J., Venter, D.J., Corrick, C.M., Kola, R., Lahoud, M.H., Papas, T.S., Seth, A. & Kola, I. (1996). Downs syndrome-like skeletal abnormalities in Ets2 transgenic mice. *Nature*, 379, pp 534-537.
- Sun, F., Zhang, J.-X., Yang, C.-Y., Gao, G.-Q., Zhu, W.-B., Han, B., Zhang, L.-L., Wan, Y.-Y., Ye, X.-P., Ma, Y.-R., Zhang, M.-M., Yang, L., Zhang, Q.-Y., Liu, W., Guo, C.-C., Chen, G., Zhao, S.-X., Song, K.-Y. & Song, H.-D. (2018). The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidate genes. *European Journal of Endocrinology*, 178(6), pp 623–633.
- Swenson, O., Sherman, J. & Fisher, J. (1973). Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients. *Journal of Pediatric Surgery*, 8(5), pp 587-594.
- Szabo, S. & Wells, K. (2007). What is your diagnosis? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(1), pp 29-30.
- Uddin, M., Tanimoto, T., Yabuki, A., Kotani, T., Kuwamura, M., Chang, H-S. & Yamato, O. (2012). Mutation analysis of GM1 gangliosidosis in a Siamese cat from Japan in the 1960s. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), pp 900-902.
- Waller, D.K., Correa, A., Vo, T., Wang, Y., Hobbs, C., Langlois, P.H., Pearson, K., Romitti, P.A., Shaw, G.M. & Hecht, J.T. (2008). The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(18), pp 2385-2389.